

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON
- MÉDECINE -

U. E. R. ALEXIS CARREL

Année 1972 - N° 00262

**L'HISTOPRONOSTIC
DU MÉLANOME MALIN CUTANÉ**

Etude critique des diverses classifications actuelles
à propos de 97 cas.

(Travail du Centre Léon-Bérard - LYON)

THÈSE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 15 Novembre 1972

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Christiane BAILLY

née le 9 Avril 1943

à DAMPARIS (Jura)

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON

MÉDECINE

M. E. R. ALEXIS GARNIER

Thèse

Paris 1975 - 97

L'HISTORIOGRAPHIE

DU MÉCANISME DES ÉVALUÉS

Étude critique des diverses classifications actuelles
à propos de 27 cas.

Présenté au Comité de la Faculté de Médecine - LYON

Digitized by the Internet Archive
in 2026

THÈSE

Présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 10 Novembre 1975

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Christiane BAILLY

née le 8 Avril 1951

https://archive.org/details/IA41552611_0026

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON

- MÉDECINE -

U. E. R. ALEXIS CARREL

Année 1972 - N°

**L'HISTOPRONOSTIC
DU MÉLANOME MALIN CUTANÉ**

Etude critique des diverses classifications actuelles
à propos de 97 cas.

(Travail du Centre Léon-Bérard - LYON)

THÈSE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 15 Novembre 1972

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Christiane BAILLY

née le 9 Avril 1943

à DAMPARIS (Jura)

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON

- MÉDECINE -

U. E. R. ALEXIS CARREL

Année 1972 - N°

L'HISTORIQUE

DU MÉLANOME MALIN CUTANÉ

Étude critique des diverses classifications actuelles
à propos de 27 cas.

(Travail du Centre Léon-Bérard - LYON)



THÈSE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 15 Novembre 1972
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Christiane BAILLY

née le 8 Avril 1942

à DAMPIERRE (Jura)

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD

Président de l'Université : J. BOIDIN

Premier Vice-Président : R. TOURAINE

Secrétaire Général : P. IZAUTE

Unités d'Enseignement et de Recherche de l'Université Médecine

Grange-Blanche	— Directeur : Professeur GERMAIN D.
Alexis Carrel	— Directeur : Professeur GIROD C.
Sud Ouest	— Directeur : Professeur TOLOT L.F.
Lyon Nord	— Directeur : Professeur BERTOYE A.

Biologie Humaine — Directeur : CZYBA R. (Maître de Conférences Agrégé)

Techniques de Réadaptation — Directeur : Professeur MOUNIER KUHN P.

Sciences Pharmaceutiques — Directeur : M. CARRAZ M. (Maître de Conférences Agrégé)

Sciences odontologiques — Directeur : Docteur R. VINCENT

Institut Régional d'Education Physique et Sportive — Président : Professeur R. GUILLET

Mathématiques — Directeur : Doyen BRACONNIER

Physique — Directeur : Professeur DUPAY

Chimie et Biochimie — Directeur : Professeur GAUTHERON

Sciences de la Nature — Directeur : Professeur DAVID L.

Biodynamique et Psychopédagogie — Directeur : Professeur FONTANGES

Institut universitaire de technologie n° 1 — Directeur : Professeur POUYET

Institut universitaire de technologie n° 2 — Directeur : Professeur GALLET, Directeur ENSAM.

Observatoire — Directeur : Professeur BIGAY J.H.

Physique nucléaire — Directeur : Professeur SARRAZIN A.

Mécanique — Directeur : Professeur MATHIEU.

**RESPONSABLES D'ENSEIGNEMENT
DE L'U.E.R. ALEXIS CARREL**

(COLLEGE A)

1er Cycle :

Anatomie — M. le Professeur BOUCHET Alain
Biologie — M. le Professeur GIROD Christian
Chimie-Biochimie — M. le Professeur COLOBERT Louis
M. NOFRE Claude, Maître de Conférences Agrégé
Histologie-Embryologie — M. le Professeur GIROD Christian
Mathématiques et Statistiques — M. SITE Jean, Maître de Conférences Agrégé
Physiologie — M. PELLET Michel, Maître de Conférences Agrégé
Physique-Biophysique — M. le Professeur BERGER Michel
Psychologie médicale — M. GUYOTAT Jean, Maître de Conférences Agrégé
Sciences Sociales et Economie médicale — M. le Professeur ROCHE Louis.

2ème Cycle :

Anatomie pathologique — M. le Professeur TOMMASI Michel
M. LOIRE Robert, Maître de Conférences Agrégé
Bactériologie — M. FLEURETTE Jean, Maître de Conférences Agrégé
Cardiologie — M. le Professeur FROMENT Roger
M. le Professeur GONIN André
M. le Professeur MARET Gilbert
Chirurgie digestive — M. le Professeur GOINARD Pierre
Chirurgie générale — M. le Professeur LIARAS Henri
M. DESCOTES Jacques, Maître de Conférences Agrégé
Chirurgie infantile — M. DAUDET Maurice, Maître de Conférences Agrégé
Chirurgie osseuse et orthopédique — M. le Professeur DE MOURGUES Georges
M. COMTET Jacques, Maître de Conférences Agrégé
Dermatologie — M. MOULIN Georges, Maître de Conférences Agrégé
Endocrinologie — M. le Professeur MORNEX René
Gastro-entérologie — M. BEL André, Maître de Conférences Agrégé
Génétique générale — M. HERMIER Michel, Maître de Conférences Agrégé

Gynécologie — M. X

Hémobiologie — M. MOREL Pierre, Maître de Conférences Agrégé

Hygiène — M. SEPETJIAN Maurice, Maître de Conférences Agrégé

Maladies infectieuses — M. GIROUD Maurice, Professeur Agrégé du Val-de-Grâce

Maladie du sang — M. le Professeur REVOL Louis

Médecine expérimentale — M. le Professeur MORNEX René

Médecine Légale — M. le Professeur ROCHE Louis

Médecine du Travail — M. le Professeur BOURRET Jacques

Néphrologie — M. FRANCOIS Bernard, Maître de Conférences Agrégé

Neuro-chirurgie — M. le Professeur MANSUY Louis

Neurologie — M. le Professeur DEVIC Michel

M. AIMARD Gilbert, Maître de Conférences Agrégé

Obstétrique — M. GARMIER René, Agrégé

Ophtalmologie — M. PAUPERT-RAVAULT Maurice, Maître de Conférences Agrégé

Oto-Rhino-Laryngologie — M. le Professeur MOUNIER-KUHN Pierre

Parasitologie — M. X

Pédiatrie — M. le Professeur FRANCOIS René

Pharmacologie — M. X

Pneumo-phtisiologie — M. TOURAINE Roger, Maître de Conférences Agrégé

Psychologie — M. GUYOTAT Jean, Maître de Conférences Agrégé

Radiologie — M. BUFFARD Pierre, Maître de Conférences Agrégé

M. CHOLLAT Louis, Maître de Conférences Agrégé

Rhumatologie — M. MEUNIER Pierre, Maître de Conférences Agrégé

Séméiologie chirurgicale — M. le Professeur FRANCILLON Jacques

M. VIGNAL Jacques, Maître de Conférences Agrégé

Séméiologie médicale — M. VIALA Jean-Jacques, Maître de Conférences Agrégé

Stomatologie — M. le Professeur FREIDEL Jacques

Urgence-Réanimation — M. DELEUZE Raymond, Maître de Conférences Agrégé

Mme ESTANOVE Suzanne, Maître de Conférences Agrégé

Urologie — M. CIBERT Jacques, Maître de Conférences Agrégé.

Examineurs de la thèse :

Président : Monsieur le Professeur J. FEROLDI

Assesseurs : Monsieur le Professeur M. TOMMASI
Monsieur le Professeur Agrégé G. MOULIN
Monsieur le Professeur Agrégé M. MAYER
Monsieur le Docteur P. NOEL

A mes Parents,

Qu'ils trouvent dans ce travail le témoignage de ma reconnaissance et de tout l'amour que je leur porte.

A mes Frères et à mes Soeurs,

A mes Amis :

A Annie,

A Dominique et Marie-Thé,

A Danielle,

A Christiane et Poutou,

A Monsieur et à Madame AUBERT qui m'ont toujours accueillie comme leur fille.

A ma Filleule, Sylvie.

A LA MEMOIRE DU PROFESSEUR M. DARGENT,

Il avait souhaité présider cette thèse, le destin, qui l'attendait sur une route du Bourbonnais, ne l'a pas permis.

Ce travail lui est dédié.

Il était, pour nous, un Patron dans toute la noblesse du terme, Homme universel et brillant dont nous admirions l'intelligence prodigieuse, les capacités de travail étonnantes, la sûreté du jugement, le sens de l'humour et les remarquables facultés d'adaptation à toutes les circonstances et à tous les individus. Il était ouvert à tout et à tous.

Avec lui, le dialogue était toujours possible et, malgré la force de sa personnalité, il avait le don d'abolir toutes les barrières.

Durant ces deux années pendant lesquelles nous avons travaillé dans son laboratoire de Cancérologie Expérimentale, nous avons pu apprécier ses qualités de Chef d'Ecole : enthousiasme tempéré de rigueur, goût pour ce qui est nouveau mais sans excès, prudence dans les extrapolations cliniques.

Nous lui serons à jamais reconnaissante de nous avoir envoyée représenter sa "maison" au Congrès de SYDNEY. Nous espérons ne pas avoir déçu sa confiance.

Nous lui devons beaucoup.

Les mots sont impuissants à exprimer l'attachement et l'estime que nous avons pour lui. Notre ambition est de nous montrer digne de la confiance qu'il nous avait accordée.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE :

Monsieur le Professeur J. FEROLDI,

Nous le remercions d'avoir bien voulu nous confier ce travail qui lui tenait à coeur.

Nous souhaitons ne pas l'avoir déçu et ne pas l'avoir trahi.

Il a été notre Maître durant les trois années du C.E.S. Nous avons pu apprécier l'étendue de ses connaissances et sa curiosité d'esprit.

Il nous a toujours accueillie avec bienveillance, ne nous ménageant ni son temps, ni ses conseils. Nous avons beaucoup appris à son contact.

Nous l'assurons de notre profond respect.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur TOMMASI,

Nous le remercions d'avoir bien voulu juger ce travail.

Nous avons pu bénéficier de son enseignement durant les trois années du C.E.S. Nous avons été subjuguée par la clareté de ses exposés, par la diversité de ses connaissances et par l'élégance de ses démarches intellectuelles.

Ses qualités d'enseignant n'ont d'égal que sa gentillesse et sa courtoisie.

Qu'il veuille bien accepter, avec notre gratitude, l'expression de notre profond respect.

Monsieur le Professeur Agrégé G. MOULIN,

Sa présence dans notre Jury nous honore.

Nous avons pour lui, la plus haute estime.

La Dermatologie et l'Histopathologie cutanée n'ont pas de secret pour lui.

Nous avons été sensible à la courtoisie de son accueil et nous regrettons de n'avoir pas eu la chance de bénéficier de son enseignement durant notre Externat

Ses conseils nous ont été précieux.

Qu'il soit assuré de notre profond respect.

Monsieur le Professeur Agrégé M. MAYER,

Nous le cotoyons au Centre Léon BERARD, depuis plus de trois ans ; nous avons été séduite par ses qualités humaines et nous avons reconnu en lui un très grand chirurgien.

Il nous a toujours manifesté beaucoup de bienveillance et d'amitié.

Nous le remercions d'avoir bien voulu juger ce travail et l'assurons de notre profonde gratitude.

Monsieur le Docteur P. NOEL,

Depuis deux ans que nous nous sommes attelée à ce travail, il n'a cessé de nous encourager, de nous conseiller, de nous aider.

Nous avons pu apprécier la rigueur de son diagnostic, son solide bon sens, sa modestie et sa courtoisie.

Chaque instant passé dans son laboratoire a été, pour nous, un enrichissement.

La perspective de devenir son Assistant est pour nous une grande joie.

Qu'il veuille bien trouver, ici, l'expression de notre infinie reconnaissance et l'assurance de notre amitié et de notre respect.

A NOS PATRONS DANS LES HOPITAUX :

Externat :
Pr. PEYCELON
Pr. GIRAUD
Pr. ROCHE
Pr. GUICHARD †
Pr. NORMAND
Pr. DUMONT
Pr. FRANCOIS

Faisant fonction d'Interne
Pr. PAPILLON
Dr. POMMATAU

A NOS MAITRES au LABORATOIRE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE de la FACULTE :

Pr. FEROLDI
Pr. TOMMASI
Pr. VAUZELLE
Pr. ROCHET
Pr. LOIRE

A TOUS CEUX qui nous ont également aidé à apprendre notre Métier d'Anatomo-Pathologiste :

Dr. BERGER
Dr. GILLY
Dr. GUILLAUD
Dr. LAMY
Dr. LESBROS
Dr. NOEL
Dr. PATRICOT

A NOS AMIS du C.E.S.

A TOUS LES MEDECINS, et BIOLOGISTES avec lesquels nous avons sympathisé à SYDNEY et qui nous ont beaucoup appris :

J. BOOTH, W. CLARK, A. COCHRAN, M. LEWIS, M. MIHM, R. Ten SELDAM, V. Mac GOVERN, J. LITTLE, G.W. MILTON, Y. MISHIMA, M. LANE-BROWN.

A Jean-Jacques BOURGOIN,

Depuis deux ans, nous travaillons à ses côtés dans le Laboratoire de Cancérologie Expérimentale qu'il dirige avec brio.

Nous avons pu apprécier son enthousiasme débordant, son sens de l'organisation, son ardeur à se maintenir toujours à la pointe du progrès, son goût pour l'enseignement.

Nous le remercions pour la part qu'il a pris dans l'attribution de nos Prix et Bourses de Recherche durant ces deux années et pour toute l'amitié qu'il nous a toujours manifestée.

Qu'il soit remercié aussi de nous avoir confié la charge de nous occuper des problèmes ultra-structuraux du Mélanome.

Sans lui, sans les Colloques Internationaux qu'il a organisés, cette thèse n'aurait sans doute pas vu le jour : l'idée de ce travail a germé dans l'esprit de notre Maître, le Professeur FEROLDI, à l'occasion du Premier Colloque sur la Biologie du Mélanome Malin (Juin 1970).

Si nous n'avons pas toujours eu, vis-à-vis de lui, la déférence souhaitée, et si notre caractère entier s'est parfois manifesté par des réactions intempestives, c'étaient là autant de preuves de notre Amitié.

Nous sommes consciente de tout ce que nous lui devons, il sait que nous ne l'oublierons pas.

Nous remercions tous ceux qui, directement ou indirectement, ont contribué à l'élaboration de cette thèse, et, en particulier :

Monsieur le Docteur Jacques COLON,

ce travail est également le sien.

Madame le Docteur M. FAUCON,

pour tous ses conseils précieux.

Monsieur le Docteur J.P. CESARINI,

qui nous a fait découvrir les travaux de CLARK.

Tous les Anatomo-Pathologistes et Dermatologues de FRANCE, et même de l'Etranger, qui ont aimablement envoyé les coupes que nous leur avons demandées :

Messieurs les Docteurs :

BARIL, BEURLET, BONJEAN, BOURGAIN, CABANNE, CHOME, CIVATTE, COUDERC, DELARUE (†), DIEBOLD, DUPERRAT, FEROLDI, GUIGNON, LASSIE, LAUGIER, MILLERET, MOLLARET, MOULIN, RENAULT, ROCHET, ROLLIER, TOMMASI, TUAILLON, VAUZANGES, VAUZELLE,

Les Laboratoires MILLARD et MICHELET-SALICETTI.

Et tous les Médecins et Chirurgiens qui nous ont fournis des renseignements précieux :

Messieurs les Docteurs :

ALEXANDRE, BAILLY-MASSON, GATE, HENRY, LAPICOREY, LATREILLE, MANSUY, MOUTON, PERREVE, SAUTOT, VIONNET.

Anne-Marie NOEL pour le decryptage et Jacques REVON pour l'iconographie.

Mesdames les Laborantines du Laboratoire d'Anatomie Pathologique du Centre Léon BERARD, pour la technique.

Mesdames les Secrétaires du Laboratoire d'Anatomie Pathologique de la Faculté.

Tout le personnel du Laboratoire de Cancérologie Expérimentale du Centre Léon BERARD.

Nos amis du C.I.R.C. et de l' I.N.S.E.R.M.

Ce travail est enfin dédié à tous les Médecins, Chirurgiens et Biologistes du Centre Léon BERARD qui nous ont toujours encouragée et sans l'aide desquels nous aurions eu les plus grandes difficultés à le faire imprimer.

Que chacun d'eux soit remercié personnellement de sa compréhension.

L'impression de ce travail a été réalisée grâce à l'aide des Comités Départementaux de la Région Rhône-Alpes de Lutte contre le Cancer.

INTRODUCTION

Le mélanome malin a toujours eu un comportement des plus déroutants, mais, le plus souvent redoutable.

Les éléments pronostiques cliniques se sont révélés à l'usage pratiques, mais peu précis.

Des méthodes pronostiques d'inspiration beaucoup plus histologique ont vu le jour ces dernières années.

Nous nous sommes proposée de tester des diverses classifications histopronostiques sur un ensemble de tumeurs mélaniques malignes, traitées et suivies au Centre Léon BERARD, de 1930 à 1968.

L'étude du pronostic du mélanome malin n'a pas qu'un intérêt spéculatif. Il nous a paru très important d'envisager les conséquences thérapeutiques d'une telle analyse.

Il était fondamental de déterminer la valeur des diverses méthodes proposées sur notre matériel dans une étude rétrospective, avec un recul suffisant, avant de les appliquer, de manière systématique, dans nos séries prospectives.



PLAN

INTRODUCTION

I - LES TUMEURS MELANIQUES

- 1) Nomenclature : Définitions et Synonymes
- 2) Morphologie et Diagnostic
- 3) Histogénèse :
 - 1 - du Mélanocyte et sa Biologie,
 - 2 - des Naevi
 - 3 - des Mélanomes Malins.
- 4) Les Classifications Histopronostiques : Présentation et Etude Analytique.

II - OBSERVATIONS PERSONNELLES

- 1) Matériel et Méthodes
- 2) Résultats.

III- DISCUSSION

- 1) Avantages et inconvénients des diverses méthodes :
 - a) classification de CLARK et MIHM
 - b) classification de COCHRAN
 - c) classification de HARDMEIER
- 2) Valeur pronostique de l'index mitotique et du type cellulaire,
- 3) Applications thérapeutiques,
- 4) Classification internationale de SYDNEY,
- 5) Place de l'histopronostic parmi les autres moyens d'investigation pronostique.

CONCLUSIONS

CHAPITRE I

LES TUMEURS MELANIQUES

I - NOMENCLATURES : Définitions et Syndromes

II - MORPHOLOGIE ET DIAGNOSTIC

III- HISTOGENESE :

1) du Mélanocyte et sa Biologie

2) des Naevi

3) des Mélanomes malins.

IV- LES CLASSIFICATIONS HISTOPRONOSTIQUES : Présentation — Etude analytique.

* * *

I

NOMENCLATURES

— Définitions et Synonymes —

La terminologie très riche dont ont usé les différents auteurs risque de compliquer inutilement le problème des tumeurs mélaniques, c'est la raison pour laquelle nous avons volontairement remplacé certaines dénominations par leurs synonyme le plus couramment employé.

C'est ainsi que l'on rencontre le terme de *mélanoblaste* dans les travaux de MASSON, pour désigner le mélanocyte de la basale épidermique, ou encore le terme de *cellule naevique* pour désigner indifféremment les cellules tumorales bénignes et malignes. Nous avons arbitrairement choisi d'appeler *naevocyte* ou cellule naevique, les cellules des naevi benins cellulaires et *mélanocytes* toutes les cellules mélanofonmatrices normales de la basale épidermique et les cellules tumorales qui entrent dans la composition des **mélanomes malins**.

Dans ce chapitre, nous avons fait figurer les définitions et les synonymes des éléments cellulaires du système pigmentaire et des différentes tumeurs mélaniques.

I - LES ELEMENTS CELLULAIRES NON TUMORAUX DU SYSTEME PIGMENTAIRE :

Nous donnons les définitions adoptées lors de la conférence internationale de SOFIA (1965) et reprises par CESARINI (87) et POIRIER et NUNEZ-DISPOT (395).

MELANOCYTE :

Cellule mélanofonmatrice = cellule qui synthétise un organite spécialisé contenant de la mélanine : le mélanosome ou son précurseur non mélanisé ou partiellement mélanisé : le pré-mélanosome.

Selon la localisation, on distingue : les mélanocytes épidermiques, dermiques, rétinien, méningés, uvéaux, etc ...

MELANOPHORE :

Variété de mélanocyte contractile qui participe avec d'autres chromatophores aux changements rapides de couleur de certains vertébrés, par déplacement intra-cellulaire des mélanosomes.

Par extension, on a appelé mélanophore, les cellules qui contiennent de la mélanine qu'ils n'ont pas fabriquée (Kératinocytes et Macrophages).

MELANOBLASTE :

Cellule embryonnaire, potentiellement capable de produire de la mélanine, qui sert de précurseur au mélanocyte et au mélanophore.

MELANOPHAGE :

Macrophage qui a phagocyté activement de la mélanine (terme supprimé à SOFIA mais repris par la suite par de nombreux auteurs).

CELLULES DE LANGERHANS :

Cellule de l'épiderme et du derme des mammifères, aurophile, qui contient des organites discoïdes particuliers non mélanisés.

SUR LE PLAN ULTRA-STRUCTURAL, on distingue :

Les *mélanosomes* : organites contenant de la mélanine dans lesquels la mélanisation est complète et qui ne présentent plus d'activité tyrosinase.

Les *pré-mélanosomes* : tous les organites intermédiaires précédant le stade où la mélanisation est complète. Toutes les particules à tous les stades de maturation qui présentent une activité tyrosinase.

Les *complexes de mélanosomes* : mélanosomes multiples contenus dans une matrice de soutien, dans les macrophages et les cellules malpighiennes.

Le *phagosome* : image de phagocytose des mélanosomes.

Les *grains de mélanine* : tous les organites contenant de la mélanine, visible en microscopie photonique, quel qu'en soit la localisation cellulaire ;

et enfin, la *mélanine* : terme général qui désigne le pigment élaboré par les mélanocytes et donc aussi bien la protéine que les pré-mélanosomes et les mélanosomes et même les phagosomes.

II - LA PATHOLOGIE TUMORALE :**TUMEUR MELANIQUE :**

Tumeur formée par des cellules dont le rôle est de fabriquer du pigment même si cette fonction est inapparente ou a disparu.

La plupart de ces tumeurs sont pigmentées, que ce pigment soit à l'intérieur ou à l'extérieur des cellules tumorales (LUND et KRAUS - 295).

CELLULE NAEVIQUE DE UNNA :

Forme tumorale des mélanocytes (460).

NAEVOCYTE BENIN = cellule naevique bénigne :

Mélanocyte qui a migré dans le derme, perdu ses dendrites et ses capacités de synthétiser de la mélanine. Sa différenciation neuroïde est plus ou moins marquée.

MELANOCYTE BENIN :

Cellule épidermique dendritique. Dans le derme, les seules cellules dendritiques rencontrées se trouvent dans les naevi bleus, la tâche mongolique et le naevus de OTA.

Naevocyte malin = cellule naevique maligne = **mélanocyte malin** = cellule mélanique maligne : cellules qui forment tous les mélanomes.

Le naevocyte a un sens restrictif pour MISHIMA (347) : ce sont les cellules des naevocytomes, c'est à dire des mélanomes ne dérivant pas de la mélanose de DUBREUILH.

Mélanocyte malin au sens restrictif de MISHIMA = cellules malignes des mélanomes nés sur mélanose de DUBREUILH ou mélanocytomes.

NAEVUS (au sens anatomo-pathologique) = naevus pigmentaire = mélanocytome bénin = naevus naevo-cellulaire = mélanome bénin . . . Tumeur bénigne faite de naevocytes bénins.

NAEVUS DE JONCTION = naevus jonctionnel:

Naevus superficiel avec activité jonctionnelle nette et dont les cellules s'enfoncent peu dans le derme

NAEVUS DERMIQUE :

Naevus sans activité jonctionnelle, séparé de l'épiderme sus-jacent par une couche plus ou moins épaisse de derme, sans cellules tumorales.

NAEVUS MIXTE = naevus composé = naevus compound :

Naevus à la fois jonctionnel et dermique.

MELANOME JUVENILE = mélanome de SPITZ = mélanome pré-pubertaire d'ALLEN et SPITZ.

Variété particulière de naevus jonctionnel.

MELANOSE de DUBREUILH = mélanose circonscrite pré-cancéreuse = Hutchinson' senile melanotic freckle, *lentigo maligna* (LM) (BECKER - 24, 29 – CLARK - 97, 98), lentigo infectieux, lentigo malin des vieillards (DARIER -117), tardive nevus (DECKNER), pré-cancéreuse melanose (MIESCHER), mélanome malin intra-épidermique, mélanocytome (MISHIMA), *Hutchinson's melanotic freckle* (MAC GOVERN - 300, 301, 302) Tumeur mélanocytaire stricto sensu (pré-cancéreuse ou cancer in situ?)

MELANOME MALIN = naevocytome malin (MISHIMA) = mélanoblastome = mélano-carcinome = mélanocytoblastome = mélanosarcome = naevocarcinome = naevocytoblastome.

Tumeur maligne à mélanocytes (à naevocytes pour MISHIMA).

MELANOME MALIN SUPERFICIEL = superficiel spreading melanoma (**SSM**) (CLARK), Pagetoïd melanoma (MAC GOVERN), naevocytome superficiel (MISHIMA), mélanome épidermodermique (TRAPL). (464)

Mélanome malin dont l'invasion en profondeur a été précédée par une longue phase d'extension horizontale.

MELANOME MALIN NODULAIRE = nodular melanoma = **NM (CLARK)** = naevocytome (MISHIMA). Mélanome très agressif dont la croissance s'est faite simultanément en surface et vers la profondeur.

Telles sont les principales définitions des termes que nous emploierons dans les pages qui vont suivre.

* * *

II

MORPHOLOGIE ET DIAGNOSTIC

Les mélanomes malins sont des tumeurs assez rares : 1 à 2 % des cancers. Mais, en raison de leur potentiel de gravité, ils occupent une place de choix en carcinologie :

“LA REINE DES TUMEURS MALIGNES”.

(A. SOLJENITSYNE)

(Le pavillon des cancéreux).

On n'a jamais le droit de se contenter d'un diagnostic purement clinique en présence d'une tumeur noire de la peau. Le risque d'erreur est trop grave, en particulier, en cas de faux négatif.

Nous n'envisagerons pas le problème du diagnostic clinique que l'on trouvera exposé de façon très claire dans les articles récents de MILTON (333, 335), MIHM et Coll. (329), WINKELMANN (491) et dans les ouvrages dermatologiques classiques.

L'étape fondamentale est celle du diagnostic histologique.

Dans ce chapitre, nous envisagerons successivement :

- ◆ les protocoles biopsiques,
- ◆ les aspects macroscopiques,
- ◆ les aspects microscopiques,
- ◆ le diagnostic proprement dit,
- ◆ et enfin, l'évolution des mélanomes malins.

I - LES PROTOCOLES BIOPSIQUES :

1) *Le CYTO-DIAGNOSTIC* est une méthode d'appoint très intéressante qui s'adresse aux tumeurs ulcérées ou suintantes, aux ponctions ganglionnaires et aux cicatrices d'exérèse. C'est un excellent moyen d'approche du diagnostic. Il demeure irremplaçable dans la surveillance des plaies post-opératoires (FAUCON - 164, 165), LONGHINS et Coll. (292). DEGOS (125, 127, 128) par contre, condamne ce type d'examen.

2) L'HISTODIAGNOSTIC :

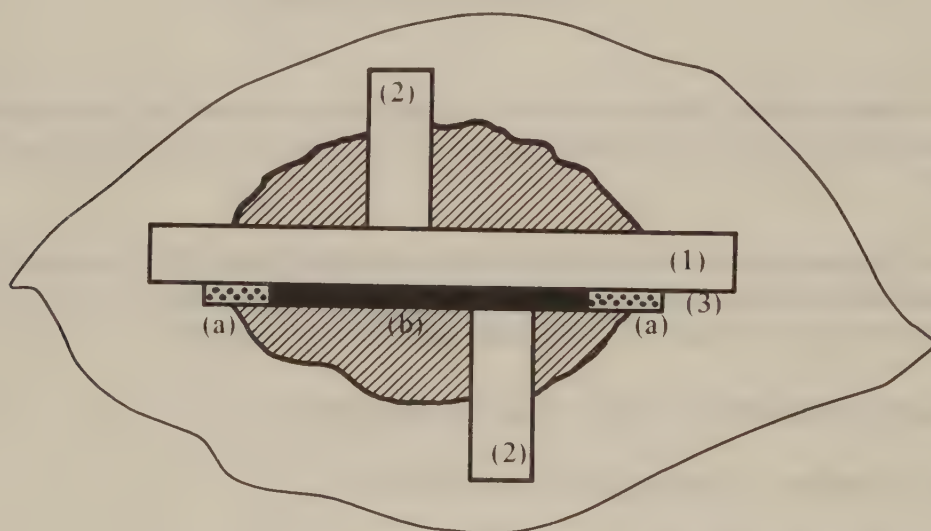
Il est indispensable et doit s'effectuer sur la tumeur prélevée **en entier** avec une collerette suffisante de tissu sain (1 cm au moins).

a) *L'EXAMEN EXTEMPORANE* n'apporte pas toutes les garanties nécessaires quand on connaît les difficultés que peut soulever ce diagnostic sur d'excellentes coupes. (DUPER-RAT - 148). Il peut être utile, dans certains cas (en particulier dans les panaris mélaniques). Il a été défendu par FAUVET (166).

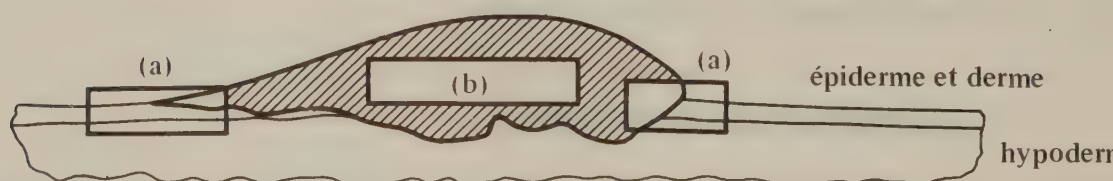
b) *L'EXAMEN HISTOLOGIQUE STANDARD :*

· *Le choix et l'orientation* des prélèvements : doivent être faits par l'anatomopathologiste chaque fois que ce sera possible.

Au Centre Léon BERARD, nous avons adopté le protocole suivant :



A -- Vue aérienne de la Tumeur avec sa collerette de peau saine.



B -- Tumeur vue en coupe.

SCHEMA N° 1 – Orientation des Prélèvements.

- (1) Prélèvement d'une large bande, passant par le plus grand diamètre en plein centre de la tumeur (schéma n° 1 - A).
- (2) Prélèvement de deux héli-bandes de tumeur perpendiculaires à la première (1) et intéressant comme elle, un fragment de tissu sain en bordure de la tumeur.

Ces trois fragments sont épinglés sur des plaques de liège et fixés dans du formol ou du Bouin, avant inclusion dans la paraffine.

— Pour une étude ultra-structurale, il faut prélever rapidement une petite bande de tissu (3) parallèle à la plus grande (1) - (schéma n° 1 - A).

A l'intérieur de cette bande on sélectionne deux types d'échantillons : les premiers sont pris en bordure de la tumeur ("a" du schéma n° 1 - AB) et les seconds en plein centre de la tumeur (b).

Si le laboratoire n'est pas équipé, les fragments sont congelés dans de l'Azote liquide et adressés, dans les meilleurs délais, à l'Unité spécialisée.

- Le reste de la tumeur peut servir :
- à la DOPA,
 - aux études immunologiques (en particulier, immunofluorescence),
 - éventuellement à la mise en culture.

—(Nous ne pratiquons pas la DOPA-réaction au Centre Léon BERARD).

— Les colorations de routine conseillées sont :

L'hémalum-Phloxine-Safran, le Trichrome de MASSON, la Réticuline, la "Mélanine" avec contre-épreuve au Perls.

II - LES ASPECTS MACROSCOPIQUES DES MELANOMES MALINS CUTANES :

A) LA TOPOGRAPHIE :

Leur siège est **ubiquitaire**, mais la fréquence maximum est rencontrée au niveau des membres inférieurs, de la face et du tronc.

B) LES ASPECTS MORPHOLOGIQUES :

(1, 4, 6, 14, 34, 37, 51, 54, 55, 56, 62, 93, 100, 117, 120, 122, 123, 125, 126, 127, 141, 143, 144, 145, 146, 147, 149, 169, 179, 192, 193, 201, 205, 216, 231, 234, 227, 258, 265, 276, 295, 328, 329, 333, 335, 357, 358, 359, 360, 365, 381, 386, 391, 426, 429, 434, 460, 482, 483, 491).

Leur **polymorphisme** est extrême quant à la forme, la taille et la pigmentation.

1) *Le mélanome malin* d'emblée apparaît chez un adulte ou un vieillard sous la for-

me d'une tache plane infiltrée ou d'une petite tumeur très foncée, indolore qui augmente de volume.

- 2) *La transformation maligne d'un naevus* pré-existant peut se marquer par une douleur ou un prurit, mais surtout par une augmentation de volume, une exagération de la teinte, l'apparition d'un halo inflammatoire, une fissuration, une érosion, un suintement hémorragique ou noirâtre, l'émergence de nodules de perméation autour du naevus ou la colonisation d'une adénopathie régionale.
- 3) Les mélanomes métastatiques révélés par une adénopathie ou une métastase *sans que l'on puisse retrouver cliniquement ou par l'interrogatoire*, la tumeur primitive, ne sont pas exceptionnels. CLARK, MAC GOVERN, MILTON ont insisté sur l'intérêt de rechercher attentivement, sur la peau, une zone achromique témoin d'un mélanome qui a disparu spontanément.
- 4) *La mélanose circonscrite pré-cancéreuse de DUBREUILH* mérite une place à part. D'apparition tardive, prédominant chez la femme, elle siège le plus souvent à la face et dans les zones exposées aux Ultra-violets. Elle "dégénère" plus volontiers ou plus précocément au niveau des extrémités (50 %) qu'au niveau de la face (28 à 30 %).
- 5) *Le mélanome achromique* est macroscopiquement presque toujours méconnu.
- 6) Il faut, enfin, faire mention des *panaris mélaniques* avec leurs deux variantes : sous unguéale et péri-unguéale.

A la coupe, le caractère pigmenté ou achromique, l'infiltration en profondeur et le morphotype tumoral sont plus facilement identifiés.

III- LES ASPECTS MICROSCOPIQUES :

(3, 6, 14, 19, 54, 61, 81, 86, 87, 91, 93, 97, 98, 99, 101, 105, 110, 117, 119, 122, 123, 124, 148, 164, 165, 167, 192, 199, 200, 210, 212, 218, 255, 267, 276, 277, 290, 292, 295, 301, 317, 320, 357, 358, 359, 360, 381, 387, 394, 416, 417, 453, 460, 467, 489, 497, 503).

Là encore, on peut insister sur l'extrême *polymorphisme* lésionnel.

A) LES FORMES ARCHITECTURALES :

On distingue classiquement trois sortes de mélanomes : - les formes épithélioïdes,
- les formes sarcomateuses,
- les formes mixtes.

1) LA FORME EPITHELIOIDE :

Les plages cellulaires sont constituées de cellules plus ou moins volumineuses arrondies ou polyédriques qui forment des lobules, des travées et prennent parfois un aspect endocrinoïde.

2) LA FORME SARCOMATEUSE :

Moins fréquente, elle est faite de cellules fusiformes à disposition plus ou moins fasciculée

3) LA FORME MIXTE :

résulte du mélange en proportions variables des deux types précédents. C'est la forme la plus fréquente. C'est à son propos que J.F. MARTIN disait : "*que toute tumeur maligne qui ne ressemble ni à un épithélioma ni à un sarcome est vraisemblablement un mélanome*". [FEROLDI (167)].

L'architecture et le type cellulaire varient non seulement d'une tumeur à l'autre, mais aussi d'un point à l'autre d'une même tumeur.

B) LES ELEMENTS CELLULAIRES :

1) CARACTERES COMMUNS :

Le simple examen cytologique d'un frottis ou d'une apposition de tumeur mélanique, met en évidence une *extrême richesse cellulaire* en elle-même très suspecte [FAUCON (165)].

A plus fort grossissement, le mélanocyte tumoral apparaît pourvu d'un volumineux noyau souvent polylobé au réseau de chromatine riche, et ponctué d'un gros nucléole hydropique. La membrane nucléaire est plus ou moins fripée ; les mitoses sont fréquentes et anormales. Tout contribue à donner à cette cellule un **aspect hydropique**.

Le cytoplasme est homogène, vitreux, acidophile parfois vacuolaire, porteur ou non de pigment. Ces cellules se disposent volontiers en amas.

2) LES QUATRE TYPES PRINCIPAUX DE CELLULES :

Avec J. FEROLDI, nous distinguons :

— le type *Blastémateux*, est fait de cellules assez régulières, mais mal limitées, groupées en amas denses.

— le second type est fait de cellules *cubiques*, plus volumineuses, arrondies, individualisées les unes des autres avec exsudation oedémateuse inter-cellulaire souvent tatouée de cellules inflammatoires.

— le troisième type est fait de cellules *géantes* bien limitées, parfois plurinucléées à noyaux monstrueux, ornés de volumineux nucléoles ou pseudo-nucléoles.

— le dernier type est la cellule *fusiforme* d'allure fibroblastique.

Le pigment, seul élément caractéristique, sera recherché avec soin, dans les cellules tumorales *et* dans le stroma.

C) L'APPORT DE LA MICROSCOPIE ELECTRONIQUE :

(81, 87, 89, 90, 101, 139, 199, 328, 342, 347, 350, 395, 485, 497). Le mélanocyte tumorale comporte, comme toutes les autres cellules cancéreuses, des remaniements non spécifiques, portant sur le noyau et les organelles intra-cytoplasmiques, mais aussi des altérations de ses mélanosomes (J.P. CESARINI - 87-89-90).

a) DANS LES MELANOMES PIGMENTES :

Les mélanosomes sont plus petits et plus arrondis que dans les mélanocytes normaux (mais la différence de taille entre mélanomes et naevi n'est pas significative).

Certaines anomalies sont de bons arguments de présomption en faveur de la malignité :

- présence de *vésicules* ($0,2 \mu$) avec *granules* de tailles variables, répartis *irrégulièrement*.
- vésicules contenant quelques structures pseudo-cristallines dont l'opacification est irrégulière, au sein d'un même mélanosome.
- mélanosomes ou pré-mélanosomes *dépourvus de membrane*.
- mélanosomes à *centre clair* en cocarde ou en faucille.
- plicatures, cassures, asynchronisme d'opacification dans le mélanosome.

Ces anomalies ne sont pas toutes présentes dans la même cellule ; aussi faut-il étudier beaucoup de mélanosomes et de mélanocytes.

b) DANS LES MELANOMES ACHROMIQUES :

Certaines cellules contiennent des pré-mélanosomes et des vésicules denses, d'autres ne contiennent que des vésicules denses.

c) DONNEES RECENTES :

Récemment, (1972), CLARK et Coll. (99, 101) ont individualisé quatre types cellulaires dans le mélanome malin :

- *Les cellules de type I* ont une taille nettement supérieure aux mélanocytes normaux. Le noyau est volumineux et contient un gros nucléole dense. Le cytoplasme contient de nombreux mélanosomes entièrement mélanisés.

— *Le type II* : le noyau est gros et le nucléole relativement diffluent. Les images d'inclusion nucléaires sont fréquentes. Le cytoplasme contient des organelles sphériques en quantité variable. Ces organelles ressemblent à des mélanosomes abortifs.

— *Le type III* : le noyau est également gros, avec un nucléole ramifié. Le cytoplasme peut contenir de rares mélanosomes normaux ou abortifs, mais il renferme surtout des organelles sphériques anormales de deux types : granuleuses ou lamellaires.

— *Le type IV* est une cellule indifférenciée qui peut contenir un gros noyau à nucléole dispersé, et a membrane nucléaire profondément indentée. Le cytoplasme montre de rares mélanosomes ou organelles granuleuses ou lamellaires, mais contient une grande quantité de mitochondries et de ribosomes libres.

Il existe une étroite corrélation entre ces types cellulaires et les types histogénétiques décrits par cet auteur.

IV - LE DIAGNOSTIC DU MELANOME :

Il se pose dans deux circonstances :

- Affirmer la *nature mélanique* d'une tumeur,
- Affirmer la *malignité* d'une tumeur mélanique.

A) AFFIRMER LA NATURE MELANIQUE D'UNE TUMEUR :

Le mélanome dans ses formes pigmentées ou surtout achromiques, peut être confondu avec :

- un carcinome très indifférencié,
- un sarcome dictyocytaire,
- certains Schwannomes malins,
- un réticulo-sarcome,
- une maladie de Paget extra-mammaire.

C'est dans ce difficile problème du diagnostic différentiel que la microscopie électronique est de grand secours.

Trop souvent encore, c'est l'évolution qui tranche en révélant une récurrence ou des métastases pigmentées.

B) LE DIAGNOSTIC POSITIF DU MELANOME MALIN :

Parmi les tumeurs mélaniques, il faut isoler cinq entités :

1) LE MELANOME JUVENILE DE SPITZ :

Malgré l'aspect inquiétant de ses cellules, il est toujours bénin. Sa structure histologique (TOURAINÉ et CIVATTE - 460) est celle d'un *naevus composé*, avec *composante jonctionnelle* (faite de grands mélanocytes clairs soit isolés, soit groupés en thèques ou en nappes, mais *sans migration* dans les couches supérieures de l'épiderme) et *composante dermo-papillaire* (thèques analogues aux précédentes, et surtout infiltrat de cellules fusiformes claires, de type conjonctif, tendant à envahir tout le derme).

Ce naevus actif avec son intense activité jonctionnelle, l'irrégularité de la taille de ses cellules ne doit pas être confondu avec un mélanome malin.

Les arguments en faveur du mélanome pré-pubertaire sont :

- la présence, surtout *sous* l'épiderme, de grands éléments mononucléés, plus ou moins losangiques, à cytoplasme clair, abondant, *myoblastoïde* et leur *association à des cellules géantes* multinucléées, pouvant ressembler à des cellules de TOUTON.
- *le manque de cohésion* des éléments de l'infiltrat tumoral.
- l'existence dans le derme superficiel d'une importante *vaso-dilatation*, pouvant réaliser un aspect presque angiomateux et d'un *oedème* parfois considérable.
- la séparation souvent très nette entre l'activité jonctionnelle et l'épiderme.
- et surtout, *l'intégrité* de ce dernier qui n'est pas ulcéré, mais, au contraire, souvent hyperplasique.

2) LE NAEVUS BLEU :

Ce naevus *dermique*, dont la dégénérescence est exceptionnelle, est constitué par des cellules fusiformes pigmentées.

L'intensité de la pigmentation, la possibilité d'atypies nucléaires des mélanocytes, la densité cellulaire et la mauvaise limitation de la tumeur, posent souvent un diagnostic délicat avec un mélanome malin.

3) LA MELANOSE CIRCONSCRITE PRE-CANCEREUSE DE DUBREUILH (Lentigo maligna ou Hutchinson's melanotic Freckle) :

C'est une lésion pré-cancéreuse pour les uns et un authentique cancer in situ pour les autres. DAVIS et Coll. (122) soulignent la difficulté d'un diagnostic histologique isolé de son contexte clinique.

L'examen histologique montre un polymorphisme lésionnel (TOURAINÉ et CIVATTE — 93, 460).

On note la prolifération anarchique des mélanocytes dans les couches profondes de l'épiderme dont l'architecture est bouleversée (MISHIMA 1960 - 336).

Les mélanocytes sont polymorphes, certains sub-normaux, d'autres bigarrés et plurinucléés. Il n'y a pas d'aspect pagétoïde avec cellules naeviques globuleuses. La disposition en thèques

est à peine ébauchée, plus fréquente lorsque les cellules sont nombreuses. A l'intérieur de ces thèques, on retrouve le même polymorphisme cellulaire (CLARK et MIHM - 97 - 98).

Les mélanocytes sont monstrueux, ils possèdent un cytoplasme abondant et vacuolisé et un noyau hyperchromatique de forme et de dimensions variables. La richesse en mélanine apparaît dans les mélanocytes et les kératinocytes adjacents, mais surtout sous forme de *mottes charbonneuses*, dans le derme superficiel (à l'intérieur ou non des mélanophages).

Il existe un infiltrat inflammatoire dense, disposé dense, disposé en bandes dans le derme superficiel. L'épiderme est aplati ou prolifère irrégulièrement. La limite dermo-épidermique n'apparaît pas aussi nette que normalement, mais les mélanocytes ne la franchissent pas. L'effraction de la basale signe la transformation maligne (: mélanome invasif), mais elle peut s'effectuer en quelques points isolés à rechercher avec soin.

4) LES NAEVI DE JONCTION :

C'est sans doute le problème le plus ardu : comment affirmer la dégénérescence d'un naevus jonctionnel ?

Nous ne reprendrons pas, ici, les critères cliniques ou macroscopiques qui font soupçonner la transformation maligne.

Les critères histologiques en faveur de la malignité sont, selon TOURAINE et CIVATTE (93 - 460) :

- l'intensité et le caractère désordonné de l'activité jonctionnelle ;
- la tendance à l'érosion ou à l'ulcération de l'épiderme ;
- la migration de *mélanocytes isolés* ou groupés en thèques dans les couches supérieures de l'épiderme (BECKER - 24, 31, 32) ;
- l'existence d'une *intense réaction inflammatoire* dermique en l'absence d'ulcération épidermique ou de facteur traumatique (MIESCHER 1927 - 276, COUPERUS et RUCKER, 110).
- critères cytologiques : polymorphisme cellulaire, atypies nucléaires et mitoses, plages cellulaires dépourvues de collagène.

Le diagnostic avec le naevus mixte est plus simple : la différenciation cellulaire neuroïde est accentuée dans les couches profondes du naevus à la différence du mélanome (LEVER 276).

5) LE NAEVUS DE SUTTON (ou Halo-Naevus) correspond cliniquement à un naevus centrante une aire achromique. Son Involution spontanée s'étend sur plusieurs mois. Il persiste une tache dépigmentée qui souvent, elle-même, s'efface très progressivement.

Ce type de tumeur bénigne se rencontre chez l'enfant et le jeune adulte. Plusieurs naevi peuvent apparaître simultanément ou successivement.

Une aréole dépigmentée peut s'étendre autour d'un naevus dermique non pigmenté, d'un

naevus bleu, d'un mélanome malin ou des métastases d'un mélanome malin, mais ceci reste rare et le halo ne disparaît pas.

L'aspect histologique est assez spécial à cause des altérations parfois subies par les éléments naeviques (vacuolisation, gonflement, pycnose, caryorrhexis ...) et surtout du fait de *l'importance de l'infiltrat inflammatoire dermique* au sein duquel les cellules naeviques disparaissent dans certain cas presque complètement, aussi le diagnostic avec un mélanome malin pourrait-il se poser en l'absence de notions cliniques. En outre, l'absence de cellules pigmentaires dans les couches supérieures de l'épiderme et l'extension en profondeur de la réaction inflammatoire alors qu'elle forme une bande à peu près horizontale dans le mélanome malin permettent d'exclure une tumeur maligne.

Malgré les nombreux critères offerts, il reste un nombre non négligeable de cas où il faut se contenter de répondre "mélanome susceptible de dégénérer" ou "mélanome probablement malin à surveiller".

V - EVOLUTION DU MELANOME MALIN :

1) L'EVOLUTION SPONTANEE se fait vers *l'ulcération, l'augmentation de volume et l'envahissement* ganglionnaire d'abord, puis viscéral ou osseux, avec métastases multiples (45, 327, 381, 434 ...).

La colonisation des ganglions est souvent précoce, parfois inaugurale.

Abandonné à lui-même, le mélanome entraîne la mort en 6 à 18 mois par généralisation lymphatique ou sanguine.

2) LE TRAITEMENT a soulevé et soulève encore de nombreuses discussions. Si tous les auteurs s'accordent pour exiger une résection chirurgicale large et profonde de la tumeur primitive, les opinions divergent quant à l'opportunité d'un curage ganglionnaire simultané ou différé, de l'usage d'un bistouri simple ou électrique, de l'association d'une cobalthérapie ou d'une électrothérapie pré- ou post- opératoire, de l'utilisation d'antimitotiques locaux ou systémiques ...

Quelque soit le traitement le taux de survie à 5 ans est classiquement de 40 % pour les stades I TNM, 20 % pour les stades II TNM, et inférieur à 10 % pour les stades III TNM. Le pronostic lointain est très sombre. La survie à 5 ans n'est pas une garantie de guérison, des malades meurent encore 10 ans après l'exérèse.

3) LA REGRESSION SPONTANEE existe, elle est rare. (74, 160, 161, 166, 289, 291, 297, 302, 311, 316, 384, 431, 443, 444, 457).

Tels sont les aspects diagnostiques et évolutifs du mélanome malin.

III

HISTOGENESE

Faire l'historique complet des tumeurs mélaniques nous détournerait trop de nos préoccupations immédiates qui sont exclusivement centrées sur l'histopronostic des mélanomes malins. L'histoire des naevi et des mélanomes malins fourmille d'anecdotes et de descriptions purement cliniques ou macroscopiques que P. BONNET (1911) rapport avec beaucoup d'humour dans sa thèse.

Il importe, par contre, dans notre propos, de bien saisir les étapes qui ont marqué le long cheminement des théories histogénétiques concernant les cellules mélaniques et les tumeurs qui en dérivent.

Comment ne pas imaginer les liens étroits qui lient le pronostic à l'histogénèse ?

Dans ce chapitre, nous adopterons le plan suivant : tout d'abord un mot sur l'histoire ancienne du mélanome, en guise d'entrée en matière, puis :

I - *Histogénèse* et biologie du mélanocyte :

- a) Histogénèse : — théorie mesodermique,
— théorie épidermique,
— théorie neurectodermique.
- b) Biologie du mélanocyte.

II - *L'Histogénèse des naevi* : — théories épidermiques, — théorie neurectodermique.

III- *L'Histogénèse des mélanomes malins* :

- la théorie d'ALLEN et SPITZ
- la théorie de MASSON
- la position originale de quelques auteurs modernes,
- la théorie de MISHIMA
- les conceptions de CLARK et MIHM

L'HISTOIRE ANCIENNE DU MELANOME MALIN OU LA NAISSANCE D'UNE TERMINOLOGIE :

L'histoire des tumeurs mélaniques, comme l'écrit P. BONNET (62) ne date vraiment

que de 1806 lorsque LAENNEC décrit ce type de tumeurs dans les poumons et autres organes et leur donne le nom général de MELANOSE.

Ce terme a eu droit de cité pendant longtemps, malgré les nombreux synonymes dont on a vu la littérature s'enrichir par la suite. Citons au passage, avec BONNET, ces dénominations pour la plupart tombées en désuétude :

Fungus mélanoidé (WALTHER), melanosis pseudoplastica ou tubercularis (MASON-GOOD), carcinoma melanodes (SUNDELIN), **MELANOME** (CARSWELL - 1933), cancer melané (ALIBERT), dégénérescence noire (BRESCHET), cancer anthracine (JURINE), Venenkrebs (SCHÖENLEIN), Pigmentkrebs (VOGEL, EISELT).

De nombreuses observations suivirent, en effet, le travail de LAENNEC et nombre de thèses et de monographies, sans oublier les travaux vétérinaires (1806 - 1845), apportèrent leur contribution à l'étude de cette maladie.

Avec l'apparition des premières analyses chimiques (1843 - 1844), la controverse qui existait déjà sur la nature des tumeurs mélaniques et l'origine du pigment se fait plus âpre.

Deux thèses s'affrontent, l'une défendue par BRESCHET (1821) admet l'origine *hématique* des pigments mélaniques, l'autre leur reconnaît une origine *cellulaire*, opinion émise dès 1843 par VIRCHOW (475).

I - HISTOGENESE ET BIOLOGIE DU MELANOCYTE :

A) L'HISTOGENESE DU MELANOCYTE :

Dès lors, l'histogénèse des *cellules mélanofonmatrices* va préoccuper de nombreux auteurs et les théories, assorties de terminologies variées, vont se multiplier, pendant la seconde moitié du XIX^{ème} siècle, période pendant laquelle l'essor du microscope photonique va faire faire de grands pas à l'anatomie pathologique.

Il apparaît, en effet, étonnant que le microscope, inventé dit-on par JANSEN en 1590, ne soit entré dans la pratique anatomique de façon systématique, que vers le milieu du XIX^{ème} siècle.

Quant au concept de *cellule*, en tant qu'unité fondamentale de structure des êtres vivants (fruit de la géniale hypothèse de SCHLEIDEN et SCHWANN), il ne date que de 1838 - 1839.

Ceci souligne la célérité des diverses découvertes morphologiques et de l'interprétation dynamique qui en a été faite.

C'est ainsi que vont se succéder trois théories sur l'origine des "mélanocytes" de l'épiderme :

- théorie mésodermique ou conjonctive,
- théorie épithéliale,
- théorie neuroectodermique

qui trouveront chacune des partisans farouches, parmi les auteurs les plus illustres.

Ce chapitre s'inspire plus particulièrement des mises au point de G. OLSEN (381), LEVER (276) et LUND et KRAUS (295).

1/ LA THEORIE MESODERMIQUE :

L'origine mésodermique des mélanocytes, hypothèse la plus ancienne, est évoquée, pour la première fois, en 1860 par KÖLLIKER (247) qui considère les *cellules mélanofonitrices* comme de simples cellules conjonctives, modifiées après migration dans l'assise basale épidermique.

Cette théorie prévalut durant un quart de siècle, étayée par les travaux de RIEHL (1884) (405) et d'EHRMAN (1885) (155). Il faut souligner que ces derniers avaient déjà entrevu une grande partie de nos conceptions modernes sur le mélanocyte. Ils décrivaient alors des "cellules claires" étoilées, situées de loin en loin dans l'assise basale de l'épiderme, cellules qui étaient capables de déverser du pigment dans les cellules épidermiques voisines par l'intermédiaire de leurs prolongements dendritiques. Ils avaient pressenti la symbiose mélanocyte-kératinocyte. Leurs conclusions tombèrent cependant dans l'oubli.

2/ LA THEORIE EPITHELIALE ECTODERMIQUE :

Une théorie nouvelle en faveur de l'origine purement épithéliale des *mélanocytes* voit le jour avec UNNA (1893) (467), puis BLOCH (1917 - 1927) (51, 52, 53) — thèse reprise et défendue farouchement par ALLEN, beaucoup plus tard (1949 - 1954) (5, 7).

C'est à cette époque que le terme de *mélanocyte* fait son apparition. Cette cellule serait une cellule basale épidermique, séquestrée et modifiée.

KREIBICH (1913) (381) introduit le terme de *mélanoblaste*. Pour lui, la transformation des cellules épithéliales en *mélanoblastes* s'effectue sous l'influence d'un stimulus particulier, mais inconnu.

Pendant ce temps, BLOCH (1917) (51) met au point la DOPA-réaction et tente de l'imposer pour supplanter les anciennes colorations à l'or et à l'argent. Grâce à cette technique, BLOCH individualise deux variétés de cellules mélaniques :

- les unes situées dans la couche basale de l'épiderme et dans la matrice des poils, sont colorées par la réaction : elles sont DOPA-positives.
- les autres cellules pigmentaires dispersées dans le tissu conjonctif ne prennent pas la coloration : elles sont DOPA-négatives.

BLOCH définit le *mélanocyte* comme une différenciation purement morphologique de la cellule basale épidermique.

3/ LA THEORIE NEURO-ECTODERMIQUE :

MASSON (1926 puis 1949 - 1951) se fait le champion de la théorie neuro-ectodermique. Il affirme que les mélanocytes naissent dans la crête neurale et migrent ensuite jusqu'à l'épiderme.

Il ne faut cependant pas oublier que, dès 1868, Paul LANGERHANS (257) — étudiant en Médecine inconnu, décrivait les mélanocytes et leur attribuait une origine *nerveuse*. WEIDENREICH (484) admettait lui aussi, dès 1900, que les cellules pigmentaires dérivent du *système nerveux*.

C'est au magnifique travail de RAWLES (1947) (403) que l'on doit la preuve de l'origine neurale des cellules pigmentaires chez le mammifère. RAWLES a greffé divers fragments d'embryons de souris dans le coelome d'embryons de poulets albinos et il a constaté que, seuls, les tissus comprenant de la crête neurale ont déterminé la présence de mélanocytes dans la peau des embryons de poulets albinos.

L'origine neurale des mélanocytes n'a pas été prouvée expérimentalement chez l'homme mais d'autres constatations sont venues étayer ces faits.

ZIMMERMANN et CORNBLEET (1948 - 1954) (501) ont décrit la migration des mélanocytes du derme vers l'assise basale de l'épiderme dans la peau d'embryons humains. Grâce à l'imprégnation argentique et à la DOPA-réaction, ils ont détecté au cours de la 10^{ème} semaine de gestation, les précurseurs des mélanocytes épidermiques dans le derme de fœtus de race noire et ils ont observé durant la 11^{ème} semaine, les premiers mélanocytes dendritiques dans l'assise basale.

Entre la 12^{ème} et la 14^{ème} semaine, cette migration s'accélère. Il n'y a pas de passage de pigment à l'intérieur des cellules basales épidermiques avant le 5^{ème} mois. A la naissance, il persiste très peu de mélanocytes dans le derme.

A la même époque, BILLINGHAM et MEDAWAR (1947) démontraient que la peau blanche et la peau noire avaient la même structure.

Et LLOYD (381) déclarait à propos du mélanocyte : "*Il est dans l'épiderme, mais pas de l'épiderme*".

Ainsi, en 1953, restaient deux théories en présence :

- la théorie épidermique de ALLEN (1949) qui fait dériver le mélanocyte d'une cellule basale de l'épiderme. Il rejette la notion que les cellules, qui ont migré depuis la crête neurale jusque dans l'épiderme soient la seule source de mélanocytes.

- la théorie neuro-ectodermique de MASSON (1926 - 1949), admise par tous, actuellement. (Rappelons que MASSON emploie le terme de *mélanoblaste* pour désigner les *mélanocytes* de la basale).

MASSON déclare n'avoir jamais pu saisir les étapes de la transformation des cellules épithéliales en mélanocytes. Par contre, il a souvent observé des mélanocytes en divisions (amitotique plus que mitotique selon lui) et des mélanocytes binucléés.

La théorie actuelle peut se résumer de la façon suivante :

Des cellules embryonnaires ou mélanoblastes, morphologiquement impossibles à distinguer des autres cellules primitives se détachent de la crête neurale et migrent vers leurs différentes destinations : épiderme, follicules pileux, derme, choroïde, leptoméninge, muqueuses olfactive et auditive. Après avoir atteint et pénétré leur tissu cible, les mélanoblastes se différencient en mélanocytes typiques. Ces mélanocytes vont se modifier, s'adapter et entrer en symbiose avec le tissu dans lequel ils ont migré (PINKUS et Coll. 1959 - 393).

Il est intéressant de noter que la migration des mélanoblastes depuis la crête neurale n'a jamais pu être démontrée et que la seule migration de ces cellules durant la vie embryonnaire qui a pu être observée, s'est déroulée au sein de la peau (ZIMMERMAN et BECKER - 1959) (502).

Quoiqu'il en soit, dès lors, on peut ébaucher le schéma de la biologie du mélanocyte, avant d'aborder sa pathologie tumorale.

B) LA BIOLOGIE DU MELANOCYTE :

1/ MORPHOLOGIE :

Sur ce plan, toutes les descriptions concordent.

Sur les préparations histologiques colorées à l'Hemalun -Phloxine-Safran, les mélanocytes se présentent comme des *cellules claires* intercalées de loin en loin entre les cellules basales épidermiques (ou kératinocytes de la basale). Cet aspect de cellule claire sur lequel insistait MASSON est, en réalité, un artéfact de fixation dû à la rétraction.

CLARK et Coll. (95) ont insisté sur la confusion possible, en coloration de routine, entre des mélanocytes authentiques et des cellules basales épidermiques qui peuvent présenter ce même artéfact de rétraction.

Les techniques d'imprégnation à l'Argent, mettent en évidence les prolongements dendritiques des mélanocytes qui s'articulent entre eux et s'insinuent entre les cellules malpighiennes épidermiques.

Les mélanocytes se singularisent des autres cellules par leur aptitude à fabriquer de la mélanine qu'ils peuvent déverser dans les cellules alentour, par l'intermédiaire de leur dendrites.

Ces dendrites servent aux échanges d'information entre les mélanocytes : information concernant la croissance ou la mélanogénèse (PETERSEN, LLOYD, BODENHAM 1962 - 386).

2/ DISTRIBUTION – PHYSIOLOGIE :

STARICCO et PINKUS 1957 (436) ont démontré que le nombre des mélanocytes était sensiblement constant pour une région déterminée et qu'il n'existait pas de différence significative en ce qui concerne la quantité de cellules pigmentaires entre la race blanche et la race noire ; dans celle-ci, les mélanocytes sont plus actifs (LERNER 1955 - 272 -, STARICCO et PINKUS 1957 - 436 -, FITZPATRICK et SZABO 1959 - 176 -).

C'est à SZABO (1959) que l'on doit la notion de l'incidence des facteurs exogènes, du sexe, et de la race, dans la distribution et l'activité des mélanocytes. Utilisant une méthode décrite par MEDAWAR (323), en 1941, il établit une sorte de *carte des mélanocytes* : le nombre des mélanocytes varie d'un individu à l'autre et d'une région à l'autre chez le même individu.

La couleur de la peau et ses changements de tonalité sont liés non pas au nombre des mélanocytes qui est sensiblement le même dans toutes les races, mais à la quantité de pigment déversée dans les cellules voisines (SZABO 1959 - 447 -, BECKER Jr. et ZIMMERMANN 1955 - 33 -, STARICCO et PINKUS 1957 - 436 -).

La peau des Albinos contient également des mélanocytes. Les influences extérieures (lumière solaire, Ultra-violets) agissent sur la quantité de pigment et non sur le nombre des mélanocytes.

La quantité de mélanine présente dans les mélanocytes et les kératinocytes détermine la couleur de la peau. Chez les sujets au teint clair, le pigment est présent presque exclusivement dans les cellules basales ; chez les Noirs, il est réparti dans toute l'épaisseur de l'épiderme, y compris la couche cornée et, en outre, le derme superficiel comporte des grains de mélanine soit dans des mélanophages, soit suivant OKUN, dans des mélanocytes DOPA positifs (1965 - 380 -).

3/ DESTINEE DU MELANOCYTE :

Quel est le devenir de ces mélanocytes ?

Leur nombre étant *invariable* pour une région donnée, leur remplacement peut se concevoir de deux manières :

- transformation de quelques cellules épidermiques en mélanocytes,
- prolifération des mélanocytes eux-mêmes.

Selon MASSON (320) : “de même que l'épaisseur de l'épiderme se maintient constante malgré son exfoliation superficielle, grâce à la fertilité de son assise génératrice, de même le nombre des “mélanoblastes” basilaires et fonctionnels se maintient malgré l'élimination des mélanoblastes usés (les cellules de LANGERHANS) grâce à la fertilité des “mélanoblastes” basilaires.

Cellules malpighiennes et mélanoblastes semblent appartenir à **deux lignées distinctes** qui vivent en symbiose. Contrairement à ce que pensait BLOCH, aucun fait ne montre que les

cellules malpighiennes de l'adulte peuvent se transformer en "mélanoblastes".

BILLINGHAM et MEDAWAR 1953 (42) montrent que les mélanocytes ne restent pas dans la couche basale de l'épiderme, mais "glissent", jusqu'à la surface en accompagnant les cellules malpighiennes. Pendant leur migration, ils perdent leurs capacité de mélanogénèse et vont desquamer avec le stratum corneum.

Ce processus d'élimination des mélanocytes est normalement **invisible** au microscope photomicroscopique. S'il devient apparent, c'est que le mélanocyte est anormal et BECKER en 1948 (28, 29) en a fait un signe de malignité.

MASSON, puis BILLINGHAM et MEDAWAR (318, 42) admettent que les cellules de LANGERHANS sont des mélanocytes épuisés. Ces cellules dendritiques situées dans les couches supérieures de l'épiderme ne contiennent ni tonofilaments ni desmosomes et à la différence des mélanocytes, elles sont DOPA négatives et ne contiennent pas, habituellement, de mélanine. Elles sont Aurophiles.

Cette affinité tinctoriale pour les sels d'or a été attribuée aux organites cytoplasmiques de ces cellules : ces inclusions ont, au microscope électronique, la forme de raquette. Il est à noter que l'on rencontre de semblables organites dans les histiocytes eosinophiles de l'histiocytose X. En raison de la présence de tels organites, la quasi totalité des auteurs dénie aux cellules de LANGERHANS, la signification d'éléments mélanocytaires aux potentialités épuisées en voie d'élimination.

ZELICKSON 1965 (499) pense que les cellules de LANGERHANS sont issues des mélanocytes parce qu'il a pu voir des mélanosomes mélanisés dans leur cytoplasme.

BREATHNACH et WYLLIE 1965 (75) pour leur part, mettent cette filiation en doute parce qu'ils ont pu observer en électronique, des cellules de LANGERHANS parfaitement développées dans des épidermes de fœtus humains de 14 semaines. A ce stade, les mélanocytes sont immatures et commencent seulement à synthétiser du pigment. Ils ont confirmé la présence occasionnelle de mélanine dans les cellules de LANGERHANS mais pensent qu'il s'agit de mélanine phagocytée. Ils concluent que les cellules de LANGERHANS pourraient jouer un rôle important vis-à-vis des kératinocytes.

La présence dans ces cellules d'Esterases (JARRETT et RILEY 1963 - 237 -) d'aminopeptidases et d'adénosine triphosphatase (WOLFF 1964 - 492 -) — enzymes dont sont dépourvus les mélanocytes — s'inscrit en faux contre l'hypothèse d'une relation entre ces deux types de cellules.

La cellule de LANGERHANS à capacités macrophagiques, dont le rôle exact est encore obscur, ne serait donc pas la "façon de mourir du mélanocyte".

4/ MELANOCYTE ET MELANOGENESE :

Dès 1847, Rudolf VIRCHOW (475) présentait que le pigment mélanique était le résultat de

la transformation chimique d'une *substance incolore* contenue dans les cellules pigmentaires.

En 1895, BERTRAND et BOURQUELOT (OLSEN - 381) individualisent la Tyrosinase dans les champignons.

En 1917, BLOCH (51) découvre la DOPA-oxydase chez l'homme.

C'est en 1942, que HOGEBOM et ADAMS (381) inaugurent l'ère moderne des recherches sur la biologie de la pigmentation par leurs travaux sur l'activité Tyrosinase des mélanomes des mammifères.

En 1949, GREENSTEIN (381), puis LERNER (269, 270, 271, 272), FITZPATRICK et Coll. (170, 171, 172), à la suite de leurs travaux sur les mélanomes humains, proposent de désigner sous le nom de *Tyrosinase* l'enzyme qui intervient à la fois dans la transformation de la Tyrosine en DOPA et dans la transformation de la DOPA en mélanine.

En effet, contrairement, à l'opinion de BLOCH, la DOPA-oxydase n'existe pas et la tyrosinase, qui est l'enzyme physiologique, se présente sous une forme oxydée particulièrement active vis-à-vis de la DOPA et peu active vis-à-vis de la TYROSINE. (FITZPATRICK et SZABO 1959 - 176).

En 1950, FITZPATRICK et Coll. (171) mettent en évidence la Tyrosinase dans la peau humaine normale et démontrent ainsi, pour la première fois, le *rôle de précurseur de la mélanine joué par la Tyrosine*.

Le pigment mélanique a été décrit par FITZPATRICK et LERNER 1954 (174) comme une substance noire ou brunâtre, élaborée par les mélanocytes. Ils ont montré la transformation d'un acide aminé incolore en un polymère brunâtre irrégulier et insoluble sous l'influence de la Tyrosinase. Selon eux, la réaction Tyrosinase - Tyrosine est contrôlée au premier chef par des groupements "Sulphydryl" de l'épiderme. D'autres facteurs entrent en jeu, en particulier, la M.S.H., Hormone Melanotrope Hypophysaire.

Le système Tyrosine - Tyrosinase se présente sous deux formes : l'une active, l'autre inactive.

— le système est inactif — c'est-à-dire incapable de transformer la Tyrosine en mélanine — lorsque la peau n'est pas "irradiée" et dans les naevi bénins.

— le système est actif dans les peaux soumises au rayonnement ultra-violet et dans les mélanomes malins.

II - HISTOGENESE DES NAEVI :

Dans les tumeurs mélaniques (bénignes aussi bien que malignes), SZABO a mis en évidence une augmentation du *nombre des mélanocytes* dont la morphologie était identique aux mélanocytes normaux dans les naevi bénins, tandis que les anomalies étaient sévères au niveau des mélanocytes des mélanomes malins. Comme SZABO le signalait en 1959 (447),

le nombre des mélanocytes est constant pour une région déterminée chez un même individu. *Il existe un équilibre précis entre les mélanocytes et les kératinocytes de la basale* : leur rapport est invariable. On trouve, en moyenne, 1.000 à 1.500 mélanocytes par mm^2 de surface cutanée (POIRIER et NUNEZ-DISPOT - 395).

Si, pour une raison inconnue, le nombre de mélanocytes augmente, deux mécanismes vont entrer en jeu pour maintenir un rapport mélanocyte / kératinocytes constant :

- soit *multiplication des kératinocytes* de la basale : papillo-acanthose,
- soit *passage des mélanocytes* en excès dans le derme superficiel à travers la basale.

Ce second phénomène se manifeste habituellement en des régions limitées. C'est *l'activité jonctionnelle* interprétée par MASSON. 1926 - 1951 (317, 319) et LUND et STOBBE 1949 (294), comme l'élément intervenant dans la genèse des naevi bénins.

Cette migration des mélanocytes s'accompagne de modifications morphologiques et fonctionnelles. Leur silhouette et leur taille varient peu, mais ils perdent progressivement leur aptitude à synthétiser de la mélanine.

C'est ainsi que les *mélanocytes* se transforment en *cellules naeviques* bénignes ou *naevocytes* typiques lorsqu'ils ont migré dans le derme.

La présence de *mélanocytes dans le derme* a été interprétée de façon différente par FITZPATRICK 1954 (174). Selon lui, ce phénomène était probablement la conséquence d'un *arrêt de la migration* des *mélanoblastes* venus de la crête neurale. Les mélanocytes dermiques se rencontrent de façon normale chez certains primates.

En outre, les mélanocytes peuvent se rencontrer dans le derme en masses compactes (naevus bleu) ou en groupes de cellules dispersées dans le tissu conjonctif dermique (tache mongolique).

Mais, parler de ces *mélanocytes* dermiques ou naevocytes, c'est aborder les problèmes de la genèse des naevi cellulaires, prélude à la genèse des mélanomes malins.

De très nombreuses théories ont vu le jour, la plupart ont été abandonnées. DAWSON 1925 (123), ZIMMERMANN 1954, BRANDT 1956, BEERMAN, LANE et SHAFFER 1955 (381) ont repris toutes ces théories dans des revues exhaustives.

Deux théories se sont affrontées durant de nombreuses années :

- celle de UNNA et ALLEN (origine épidermique),
- celle de MASSON (origine neuro-ectodermique).

1) LES THEORIES EPIDERMiques :

UNNA, le premier, 1893 - 1896 (467, 468) puis ALLEN 1949 - 1954 (5, 7) pensent que les naevi (et les mélanomes malins) naissent des mélanocytes de la couche basale de l'épiderme, mélanocytes qui sont des cellules basales épidermiques transformées.

Les cellules naeviques résulteraient d'une métaplasie des mélanocytes épidermiques qui migrent et s'isolent dans le tissu conjonctif, où elles subissent des déformations variées.

Selon lui, la transformation s'effectue dans la couche la plus profonde de l'épiderme. Les cellules migrent dans le derme : c'est le **Dropping off** ou **Abtropfung** démontré et décrit par UNNA, pour la première fois en 1893 qui est à l'origine du *naevus jonctionnel*. Lorsque les éléments naeviques s'enfoncent plus profondément, ils forment un *naevus composé ou mixte*. Lorsque la composante jonctionnelle est absente, il s'agit d'un *naevus dermique pur*. Pour ALLEN, seule la composante jonctionnelle est exposée au risque de transformation maligne.

2) LA THEORIE NEURO-ECTODERMique DE MASSON :

Selon la conception de MASSON 1926 - 1951 (317, 319), les mélanocytes épidermiques et les cellules naeviques sont d'origine neuroectodermique. Les cellules naeviques dérivent d'une part des *mélanocytes épidermiques*, et, d'autre part, des *cellules de SCHWANN* des nerfs cutanés, tous deux nés de la crête neurale.

Certaines constatations s'inscrivent contre cette théorie : l'activité jonctionnelle des naevi est beaucoup plus fréquente chez l'enfant que chez l'adulte (LUND et STOBBE 1949 - 294). Selon eux, les naevi dériveraient exclusivement des mélanocytes épidermiques par le seul *Abtropfung*. Ceci suggère que les naevi de jonction se transforment en naevi mixtes et, ensuite, en naevi dermiques, pour finalement disparaître (STEGMAIER 1949) (295).

LUND et STOBBE (294) ont remarqué que les naevi des mains et des pieds, très souvent du type jonctionnel, perdent une partie de leur activité lorsque les sujets vieillissent. Ces mêmes auteurs ont écrit : "*Les cellules naeviques semblent se différencier lentement à partir de foyers de cellules claires qui se trouvent dans l'épiderme, les follicules pileux et le long des glandes sudoripares.*

Une différenciation plus poussée, principalement durant la vie adulte, conduit à la formation de cellules fusiformes qui possèdent des fibrilles voisines des neuro-fibrilles et des corpuscules tactiles.

De telles structures sont donc à considérer comme l'étape finale de la différenciation des cellules naeviques et non comme leur source.

Que les "foyers" de l'épiderme, les follicules pileux et les glandes sudoripares soient les seules sources de cellules naeviques est probable, mais non prouvé".

ALLEN 1953 (6) fait remarquer que 98 % des naevi de l'enfant sont du type mixte contre moins de 12 % chez l'adulte.

WINKELMANN et ROCHA 1962 (276) ont remis en question cette théorie de la maturation des naevi. Ils estiment que la prépondérance relative des naevi de jonction chez l'enfant correspond à la prolifération des naevi dermiques chez l'adulte, le nombre des naevi de jonction restant constant après la première décennie.

MASSON explique la génèse des naevi à partir de deux sources :

- à partir des *mélanocytes épidermiques* qui se multiplient et s'accumulent au niveau de la membrane basale, pénètrent le derme puis "dégouttent" de l'épiderme "*comme les gouttes de pluie sur les pentes d'un toit*", tandis qu'ils perdent leurs dendrites et prennent la forme de petites cellules naeviques rondes à noyau arrondi ou ovalaires : Les cellules naeviques, issues des mélanocytes forment un naevus de jonction qui va croître en profondeur.
- et à partir des cellules de SCHWANN ou lemnoblastes des nerfs cutanés du derme qui vont édifier un naevus purement dermique. Lorsque les deux contingents se rencontrent, il y a formation d'un naevus mixte ou compound. MASSON a insisté sur la présence de *structures neuroïdes* telles que les lames foliacées et les corpuscules naeviques dans leur partie la plus profonde. Mais, nous l'avons vu, LUND et STOBBE en donne une interprétation différente.

L'origine des naevi en apparence double, mais en réalité univoque puisque les mélanocytes et les cellules de SCHWANN sont tous deux d'origine neuro-ectodermique, rend caduque, pour MASSON, la distinction entre les naevi de jonction, les naevi mixtes et les naevi intradermiques. LUND et STOBBE (294) avaient déjà suggéré de renoncer à ces distinctions. Avec l'âge, le naevus, comme la peau, va se modifier : Le *Dropping off* disparaît, le naevus compound se transforme en naevus strictement dermique.

En somme, si l'on ne tient pas compte des divergences concernant l'origine des mélanocytes, la question de la génèse des naevi est posée : *les cellules naeviques dérivent-elles uniquement des mélanocytes de l'épiderme par le seul Abtropfung* (ALLEN - 5, 7), (FEYRTER - 381) — *ou dérivent-elles pour une part, des mélanocytes épidermiques et, pour une autre part, des cellules schwanniennes des nerfs dermiques* (MASSON - 319), théorie modifiée par LLOYD, PETERSEN et BODENHAM 1962 (386).

La théorie de MASSON réunit le plus de suffrages et a emporté la conviction des auteurs modernes.

Plus récemment, MISHIMA (1965 - 341) a proposé une interprétation qui conserve quelques analogies avec la théorie de MASSON :

Des *naevoblastes* — c'est-à-dire des cellules *primitives* issues de la crête neurectodermique en même temps que les mélanoblastes et que les lemnoblastes, se différencient en *naevoblastes m-elanoblastiques* et *naevoblastes schwannioblastiques*.

Les premiers donnent naissance à des cellules naeviques intra-épidermiques qui, grâce au mécanisme de l'*Abtropfung* vont constituer les naevi jonctionnels et les naevi mixtes. Les seconds se transforment en cellules naeviques neuroïdes et participent à la formation des naevi dermiques.

Cette conception explique que les cellules naeviques dermiques diffèrent des mélanocytes, qu'elles ne possèdent pas de dendrites et qu'elles se groupent en thèques.

La microscopie électronique a révélé que les cellules naeviques haut situées possèdent des mélanosomes comparables à ceux des mélanocytes, (MISHIMA 1965), (GOTTLIEB et Coll. 1965) et que les cellules bas situées ont, par contre, une structure identique à celle des lemnoblastes (MISHIMA, POOL 1965) (276).

OKUN, pour sa part, 1965 (380) pense que *des cellules dermiques indifférenciées* de nature neurectodermique produisent des mélanocytes et des cellules naeviques.

Cette longue mise au point sur l'histogénèse des naevi était nécessaire à la compréhension de la gènes des mélanomes malins qui, nous le verrons, a soulevé des controverses passionnées.

III - LA GENESE DES MELANOMES MALINS

Si le mélanome malin naît obligatoirement d'un *mélanocyte* au sens large du terme, la cause de ce phénomène est encore inconnue.

Nous reprendrons les théories des principaux pionniers : ALLEN et SPITZ, MASSON, puis nous envisagerons la position de G. OLSEN qui avait fait le point sur la question en 1966. Nous aborderons ensuite les théories séduisantes de MISHIMA pour clore ce chapitre sur l'opinion de CLARK et MIHM.

1) LA THEORIE D'ALLEN ET SPITZ :

Selon eux, le mélanome survient sur un naevus jonctionnel. Comme le mélanome juvénile qu'ils ont beaucoup étudié, le naevus de jonction est exceptionnellement cancéreux avant la puberté. Le mélanome malin naît rarement des naevi dermiques. Et, dans ces cas, ils admettent que le mélanome est issu de la composante jonctionnelle d'un naevus mixte plus que d'un naevus intradermique vrai.

La transformation maligne d'un naevus de jonction est d'appréciation très délicate. "*Le petit mélanome malin est au naevus de jonction ce que le petit Carcinome Malpighien Différencié Kératinisant est à la leucoplasie*". (1953 - ALLEN) (6), mais, en matière de naevus, la frontière est souvent floue.

Le mélanome peut naître également sur une “mélanose circonscrite pré-cancéreuse de DUBREUILH” qu’ils considèrent comme une tumeur pré-cancéreuse.

Un certain nombre de faits ont frappé ALLEN :

L’incidence maximum des mélanomes malins s’observe au delà de la cinquième décade. Or, il est établi que la fréquence de l’activité jonctionnelle diminue progressivement après la puberté. Quelle est la raison de cette longue quiescence ? Sont-ce des naevi jonctionnels qui ont persisté ou sont-ce des naevi d’apparition plus récente et différents des naevi jonctionnels juvéniles ? La différence n’est en tous les cas pas décelable histologiquement. Ceci signifierait que les naevi de jonction sont exposés aux mêmes influences oncogènes du vieillissement que les autres tissus, mais de façon plus aiguë.

Quel est le facteur déclenchant qui va entraîner la transformation maligne du naevus de jonction ?

L’influence des glandes endocrines n’est sans doute pas négligeable si l’on songe à la rareté des mélanomes pré-pubertaires et à l’influence des grossesses sur la croissance tumorale.

De même, le rôle du traumatisme est incontestable lorsqu’il survient sur un naevus jonctionnel, en particulier, au niveau de la plante du pied. Il s’agit généralement de micro-traumatismes répétés.

Pour ALLEN, la séquence est la suivante : *mélanocytes épidermiques (par leur topographie et par essence)* —→ *naevus Jonctionnel (par Abtropfung)* —→ *mélanome malin*

2) LA THEORIE DE MASSON :

Selon MASSON, les mélanomes malins ou mélanoblastomes, sont des tumeurs malignes constituées par des cellules fertiles : les *mélanoblastes*.

Les tumeurs *mélanotiques* sont des accumulations de mélanophores (macrophages remplis de pigments) qui donnent au tissu qui le contiennent, une teinte grise ou noire diffuse : la *mélano*se. MASSON distingue la pigmentation qui revient au mélanoblastome, lésion première et ce qui revient à la mélanose, lésion seconde.

La plupart des mélanomes sont cutanés (70 %).

Le mélanome peut survenir :

- soit en *peau saine* — c’est le “mélanome d’emblée” de DUBREUILH
- soit sur *mélano*se circonscrite pré-cancéreuse de DUBREUILH
- soit sur un *naevus* cellulaire.

a/ *LE PROBLEME DE LA MELANOSE DE DUBREUILH :*

mérite d'être étudié au premier chef, en effet, MASSON la considère non pas comme une lésion pré-cancéreuse, mais comme un *authentique mélanome in situ*.

Cette opinion est partagée par BECKER 1954 (31), COUPERUS et RUCKER 1954 (110), STOUT 1957 (295), SHAFFER 1957 (422), GARTMAN 1962 (188), FITZPATRICK et CLARK 1964 (179), CLARK et MIHM 1969 (97).

Les mélanocytes de la basale ont une phase initiale de multiplication et de croissance intra-épidermique.

L'Abtropfung qui lui succède par son caractère désordonné, est un processus d'invasion néoplasique profonde. L'analogie n'est que très superficielle avec l'histogénèse naevique.

Pour MASSON, l'infiltration inflammatoire du derme associée à la mélanose a valeur de stroma-réaction précoce et permet de faire le diagnostic de mélanome malin, au stade intra-épidermique.

b/ Selon MASSON, les *mélanomes malins d'emblée* procéderaient de la même façon avec une phase intra-épidermique suivie d'une phase d'invasion dermique, mais sans mélanose annonciatrice. Ces mélanomes ne sont extirpés qu'au stade d'invasion dermique. Les taches pigmentaires congénitales se comporteraient de la même façon.

c/ *LE PROBLEME DES NAEVO-CANCERS :*

Les naevi sont assez souvent à l'origine des mélanomes malins, d'où le terme abusif de *naevo-carcinome* donné à tous les mélanomes malins.

La fréquence de la précession d'un mélanome malin par un naevus est diversement appréciée : quasi obligatoire pour MISHIMA, OLSEN, BLINOVA et AFFLECK (347, 381, 49, 2), négligeable pour CLARK et MIHM (98), de l'ordre des 2/3 pour CIVATTE (93, 460), MOULIN, DUPERRAT (357, 360, 145), MILTON (335), rare pour LUND et KRAUS (295), BECKER (29, 31).

Mais on peut admettre que beaucoup de mélanomes que l'on a crûs sur un naevus tubéreux sont, en réalité, des mélanomes malins récents, exophytiques, nés de mélanocytes épidermiques, sans naevus cellulaire préalable.

Les naevi jonctionnels et mixtes, c'est-à-dire ceux dont les *mélanocytes* épidermiques sont encore en activité prolifératrice, seraient à peu près les seuls responsables des naevo-cancers, alors que les naevi intra-dermiques en seraient régulièrement innocents.

Ce n'est pas l'avis de OLSEN (381) et de BLINOVA (49) qui mettent en cause les naevi intra-dermiques.

MISHIMA, par contre, incrimine toujours un naevus de jonction en dehors des mélanoses de DUBREUILH :

Les mélanoblastomes naeviques apparaissent en règle, en surface à la jonction épidermo-

dermique (BECKER – 24, 29, 31) (de sorte qu'ils semblent provenir des mélanocytes intra-épidermiques), ou dans "l'étage épithélioïde" constitué par les mélanocytes épidermiques émigrés.

Les cellules malignes envahissent l'épiderme de proche en proche, *et* le tissu naevique auquel elles se mêlent puis se substituent de haut en bas.

Que ce soit par invasion suivie de destruction, que ce soit par transformation sur place, le tissu naevique finit par disparaître sans laisser de trace dans les interstices du naevo-cancer.

Pour préciser les limites exactes du néoplasme envahisseur et du tissu naevique ancien (limites qui sont rarement tranchées tant les mélanocytes tumoraux peuvent ressembler à des cellules naeviques épithélioïdes), MASSON a recours à la DOPA-réaction et aux colorations à l'Argent ammoniacal.

"La présence de cellules DOPA-positives ou pigmentées, autres que les mélanophores dans les étages moyens et profonds d'une lésion naeviforme est une grave présomption de malignité".

(MASSON). (Pour désigner les stades pré-cancéreux du mélanome né sur naevus, on parle souvent de naevus de jonction actif. LUND et KRAUS (295) estiment que ce terme est mal choisi avec toute une série de synonymes : naevus jonctionnel atypique, lentigo malin ou lentigo pré-malin, ou naevus jonctionnel pré-cancéreux.).

3) LA POSITION DE G. OLSEN :

Selon OLSEN, quoique les mélanomes naissent des mélanocytes et non des naevi, il paraît difficile d'admettre que les naevi n'ont rien à voir avec la genèse des mélanomes. Comment ne pas mettre en cause les naevi lorsque l'on songe qu'un grand nombre de mélanomes malins (de l'ordre de 50 à 90 % d'après la littérature) surviennent *en connexion* avec un naevus, alors que les naevi ne couvrent qu'une petite partie de la surface cutanée.

OLSEN en conclut que les *mélanomes naissent bien des mélanocytes et qu'ils sont pratiquement toujours en connexion avec un naevus intradermique développé aux dépens des cellules de SCHWANN, mais que ce naevus n'a pas toujours atteint une taille macroscopique lorsque les "mélanocytes adjacents" subissent la transformation maligne.*

Cette théorie, a le mérite, selon OLSEN, de s'accorder avec ses constatations sur la distribution des mélanomes : à savoir sur des "taches" de ce type *et* le long des trajets des nerfs. De toutes façons que le mélanome apparaisse en peau saine ou sur un naevus, son développement est le même :

- tout d'abord, hyper-pigmentation due à un accroissement de l'activité et à une hypertrophie de mélanocytes isolés.
- puis, *extension* en partie par "activation" des mélanocytes voisins (au moyen des dendrites

qui vont transmettre les informations) en partie par *multiplication* des mélanocytes.

A mesure que les mélanocytes se multiplient, ils envahissent d'une part l'épiderme, d'autre part le derme.

Des leucocytes apparaissent précocément, parfois même au stade de mélanome intra-épidermique. OLSEN interprète ce phénomène comme un signe d'irritation : une sorte de stroma-réaction précessive dont l'expression clinique pourrait bien être le prurit.

— A un stade ou à un autre, en tous les cas très tôt, la cohésion des cellules diminue et des cellules métastatiques vont se détacher et envahir les vaisseaux, préluant aux métastases.

Donc pendant une période plus ou moins longue, la transformation peut se confiner à l'épiderme sous la forme d'un mélanome superficiel = un "lentigo malin". A ce stade, les aspects histologiques sont atypiques montrant fréquemment plusieurs mélanocytes de grande taille en train de migrer de façon désordonnée *vers le haut*, à travers l'épiderme. Les mitoses sont la règle.

Cependant, l'immense majorité des mélanomes sont vus au stade d'invasion dermique. Les cellules adoptent alors des formes et des tailles variables et la migration en profondeur se fait de façon totalement désordonnée.

Ces deux constatations : *cellules hypertrophiées* et *invasion désordonnée* sont selon LLOYD 1962 (386) les seuls critères sûrs de la malignité.

OLSEN explique l'extension et la diffusion du mélanome malin de trois manières :

- 1) Si l'on admet que les mélanocytes sont en connexion par leurs dendrites et que certaines substances ou informations peuvent passer d'un mélanocyte à l'autre, le stimulus qui induit la malignité (LLOYD), passe de l'îlot tumoral primitif aux mélanocytes alentour, qui se malignisent à leur tour et le mélanome s'étend. Ce débauchage peut se faire aussi bien à proximité immédiate du mélanome qu'aux dépens des mélanocytes à distance qui vont pouvoir former des satellites à forte activité jonctionnelle.
- 2) Des cellules à destinée métastatique se détachent de la tumeur principale par diminution de la cohésion et vont essaimer par les vaisseaux lymphatiques ou sanguins.
- 3) Une troisième éventualité doit être soulevée : des mélanocytes en situation ectopique congénitale dans le derme *s'activent* en foyers multicentriques et se présentent alors comme des métastases cutanées à distance de la même façon qu'on a pu observer une activation des autres naevi. Cette activation est parfois si intense que l'on parle de "mélanomes multiples", alors qu'en règle, il ne s'agit que d'une activité de jonction naevique exagérée.

BLINOVA, 1969 (49) pour sa part, à propos d'une étude rétrospective portant sur 194 cas, a tenté de préciser l'histogénèse des mélanomes malins cutanés.

Sa conviction est que *la plupart des mélanomes malins cutanés ne résultent pas de la prolifération des "mélanocytes" de l'épiderme, mais naissent exclusivement des cellules d'un naevus intradermique*. Mais, BLINOVA n'explique pas comment le naevus intradermique devient malin.

Elle distingue deux sortes de mélanomes :

- les mélanomes épidermo-dermiques,
- les mélanomes intra-dermiques.

Les *mélanomes épidermo-dermiques* : (82./194) fréquemment localisés aux membres inférieurs comportent une intense prolifération de mélanocytes dans l'épiderme qui accompagne la migration (*Abtropfung*) des cellules dans le derme.

Macroscopiquement, ce sont des taches ou des lésions non saillantes.

Les *mélanomes intradermiques* : (112/194) fréquemment localisés au tronc, ils sont dépourvus d'activité de jonction. Ils seraient *développés à partir de cellules localisées uniquement dans le derme* et nés aux dépens de cellules de naevi intradermiques.

Macroscopiquement, ils se présentent comme un nodule à base large.

Et BLINOVA conclue, en accord avec OLSEN, que dans la genèse de l'une ou l'autre sorte de mélanome malin de la peau, il est possible que le naevus pré-existant joue un grand rôle. La formule est particulièrement sibylline !

Avant d'aborder la théorie de MISHIMA, il nous faut faire mention de l'hypothèse avancée par DUPERRAT(145) et GLICENSTEIN (193) :

"Les mélanomes dériveraient non pas de mélanocytes physiologiques, mais de certaines cellules qui auraient conservé leurs propriétés prolifératrices embryonnaires : les mélanoblastes embryonnaires ou cellules naeviques de UNNA qui n'ont pas encore été individualisées. Ces cellules, issues de la crête neurale, persisteraient indéfiniment au lieu de disparaître. Rien ne les distinguerait des mélanocytes physiologiques et, dans la plupart des cas, elles resteraient à l'état latent. Cependant, elles seules pourraient se grouper en amas ou thèques, et donner des naevi ; elles seules pourraient à tout moment jouer un rôle tumoral, le potentiel prolifératif se réveillerait à l'occasion d'une perturbation hormonale ou d'un trauma, mais aucun fait expérimental n'a pu, jusqu'ici, vérifier cette hypothèse".

4) L'HISTOGENESE DES MELANOMES MALINS SELON MISHIMA :

Pour MISHIMA (336, 341, 345, 347, 350), il existe deux sortes de mélanomes malins chez l'homme. Ces deux entités sont cliniquement et biologiquement différentes.

Le mélanome peut naître soit sur un naevus de jonction, soit sur une mélanose de DUBREUILH. Par opposition au mélanome né sur un naevus de jonction, le mélanome développé sur une mélanose pré-cancéreuse de DUBREUILH possède un potentiel de croissance et d'invasion et un pouvoir métastatique plus faibles. En outre, ce mélanome est radio-sensible et n'est jamais achromique.

La "mélanose pré-cancéreuse de DUBREUILH" s'oppose aux naevi de jonction par son apparition beaucoup plus tardive, son électivité pour les zones cutanées exposées aux Ultra-violets, sa radio-sensibilité et, enfin, sa haute incidence de transformation maligne. Pour MISHIMA, la mélanose de DUBREUILH est typiquement une "lésion pré-cancéreuse".

MISHIMA a résumé ses conclusions dans ce tableau que nous reproduisons :

	MELANOSE DE DUBREUILH	NAEVUS DE JONCTION
AGE D'EMERGENCE	sujet âgé	enfance
EXPOSITION AUX U.V.	cause étiologique	sans relation
RADIO-SENSIBILITE	oui	non
TRANSFORMATION MALIGNE	fréquente	rare

Tableau n° 1

MISHIMA distingue :

- les *mélancytomes* (mélanomes malins nés sur DUBREUILH) de bon pronostic, issus des mélanocytes adultes de la basale épidermique.
- les *naevocyctomes*, de mauvais pronostic nés sur naevi de jonction, à partir de naevocytes.

Le mélanocyte de la basale, *potentiellement différent* des autres mélanocytes, devient un naevocyte (cellule plus rudimentaire) en franchissant celle-ci comme en témoignent certaines réaction histochimiques (perte de la DOPA-positivité, acquisition d'activités cholinesterasi-

ques) et les données morphologiques (cellules plus arrondies ou ovalaires ayant perdu leurs dendrites, puis cellules fusiformes franchement neuroïdes en profondeur). Ce n'est qu'*après sa métamorphose en naevocyte* que la cellule mélanocytaire peut acquérir la malignité. Cette malignité s'extériorise donc dans le *derme*, tandis que le mélanocyte de la mélanose de DUBREUILH acquiert sa malignité dans la couche basale épidermique. Ces conceptions s'écartent notablement de celles de CLARK et MIHM qui font naître les mélanomes malins de la couche basale épidermique (niveau I ou mélanome malin in situ), mais nous y reviendrons plus loin.

MISHIMA a conçu un schéma histogénétique original :

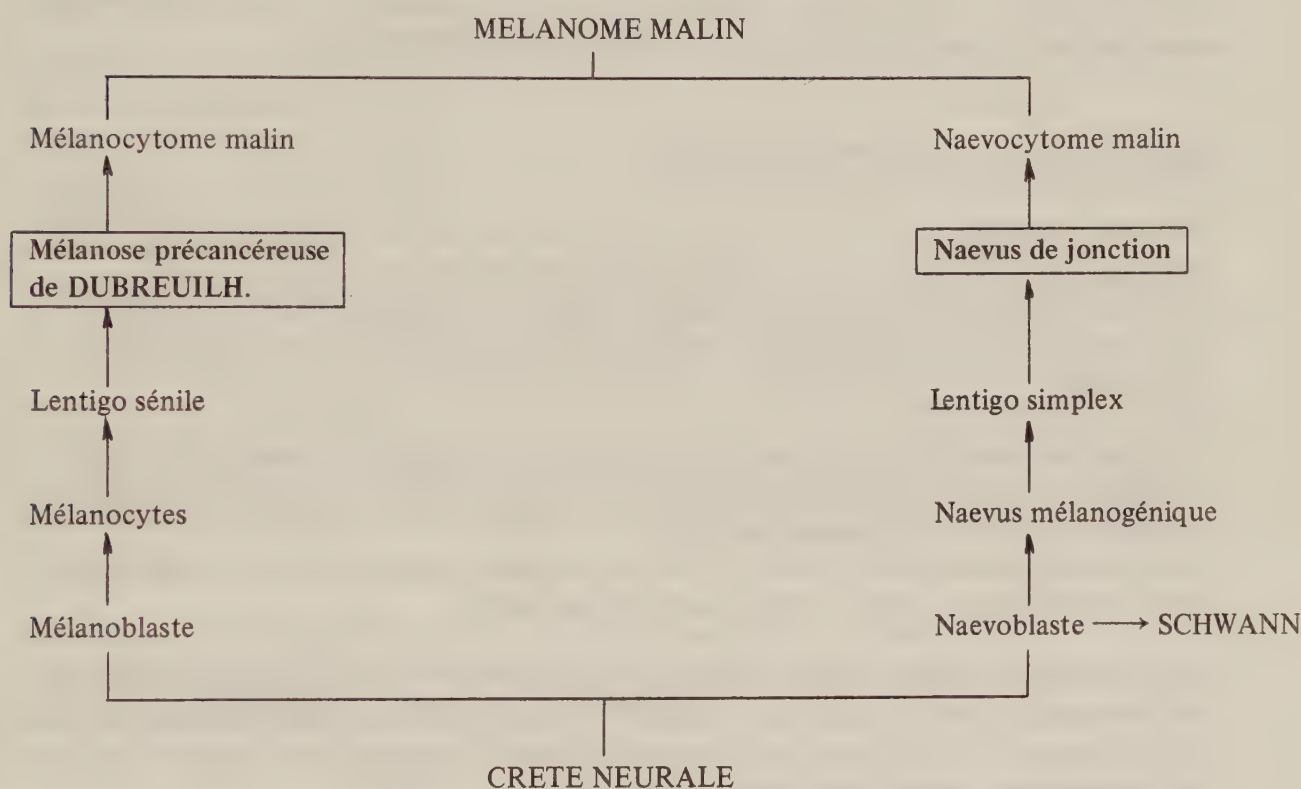


Figure 1

(d'après MISHIMA - 1965).

Il l'explique ainsi :

De la crête neurale se différencient des mélanoblastes qui vont devenir les mélanocytes qui peuvent alors subir une transformation néoplasique et donner un lentigo sénile.

Le lentigo sénile peut ultérieurement après transformation devenir une mélanose pré-cancéreuse de DUBREUILH qui va généralement dégénérer et donner un mélanocytome malin.

La crête neurale peut également différencier un *naevoblaste bipotentiel* qui peut donner un naevus incipiens, lentigo simple, premier pas vers le naevus de jonction.

Le naevus de jonction peut, occasionnellement, subir une transformation maligne qui aboutit au naevocytome malin très invasif.

Cette hypothèse qui s'appuie sur de nombreux travaux ultra-structuraux est séduisante et faisait dire à SPITALIER et à AMALRIC 1969 (434) *“existe-t-il deux variétés de mélanomes malins cutanés ? L'une “jeune” (30-35 ans) sans prédominance de sexe, l'autre “mure” (60-65 ans) prédominant chez la femme.*

La première étant une affection sévère, le plus souvent adénogène, qui correspondrait à la catégorie dite “naevocytome malin” par MISHIMA (issue des naevi de jonction), la seconde étant une affection moins sévère, rarement adénogène et qui correspondrait à la catégorie dite “mélanocytome malin” par MISHIMA (issue des mélanoses de DUBREUILH)”.

5) LES CONCEPTIONS DE CLARK et MIHM :

CLARK et MIHM (96, 98, 328) ont remarqué que la majorité des mélanomes malins (70 % environ) sont caractérisés par une période relativement longue d'extension centrifuge, superficielle (intra-épidermique ou immédiatement sous la membrane basale). A cette période, succède une phase plus agressive marquée histologiquement par l'invasion du derme réticulaire.

La phase de croissance superficielle horizontale, peut être considérée comme une période durant laquelle les facteurs de résistance de l'hôte réussissent à sélectionner une population cellulaire qui compose la tumeur primitive.

Cette phase hypothétique de sélection pourrait à un stade ultime, aboutir à l'extériorisation d'une population de cellules douées d'une haute malignité.

Il est possible que les tumeurs invasives du niveau III, IV ou V (voir les définitions au chapitre des classifications) ne soient pas seulement le résultat d'une croissance exponentielle, mais plutôt le témoin d'un bouleversement dramatique dans la “biologie” du néoplasme. Ce serait, en quelque sorte, l'extériorisation d'un clone cellulaire plus agressif.

Mis à part le mélanome malin, né sur mélanose de DUBREUILH ou lentigo-maligna melano-ma (LMM), CLARK et MIHM distinguent deux types de mélanomes :

- les mélanomes nodulaires (nodular melanoma ou NM),
- les mélanomes superficiels (Superficial Spreading Melanoma ou SSM).

Les premiers (les NM) seraient des néoplasmes très malins depuis le début, sans phase de croissance horizontale, alors que les seconds (les SSM) évolueraient en deux phases :

- une première phase plus ou moins longue pendant laquelle un clone de cellules douées de

peu d'agressivité aurait une croissance horizontale, en tache d'huile, très superficielle.

— une seconde phase, bruyante et rapide, au cours de laquelle une population cellulaire plus agressive, fruit d'une sélection clonale, coloniserait le derme en profondeur, avant d'essaimer à distance.

NM et SSM ne sont pas des entités biologiques différentes, mais simplement les témoins d'une sélection clonale plus ou moins précoce. Ce point est important pour CLARK et MIHM, nous y reviendrons au chapitre des classifications.

CLARK et MIHM (96, 98) ont tenté d'apprécier les relations qui pouvaient lier les mélanomes aux naevi.

Ils s'élèvent contre l'opinion répandue qui fait naître invariablement les mélanomes malins sur des naevi, opinion qui implique le concept du caractère *précancéreux* du naevus.

Pour leur part, forts de leur expérience clinique et histologique et en accord avec de nombreux autres auteurs, CLARK et MIHM réfutent le caractère quasi obligatoire du naevus pré-existant dans la genèse du mélanome malin.

Selon eux, *la précession d'un naevus est plus l'exception que la règle*. Dans leur série de 209 cas, 10 % des mélanomes comportaient incontestablement des cellules naeviques. En outre, ils ont pu constater que le type histogénétique du mélanome n'est pas influencé par sa survenue sur un naevus : on peut rencontrer aussi bien des mélanomes nodulaires (nodular melanoma : NM), des mélanomes superficiels (superficial spreading melanoma : SSM) ou, même, des "lentigo malins" (mélanome malin du type DUBREUILH dégénéré, lentigo maligna melanoma : LMM). (La définition de ces trois types de mélanome est exposée au chapitre des classifications histopronostiques).

En plus des constatations histologiques, l'enquête anamnétique a révélé que 15 à 30 % des malades rapportent une histoire qui remonte à leurs premières années. La majorité des malades ont une lésion qui remontait à quelques années seulement.

EN CONCLUSION :

Il faut distinguer deux entités de mélanome :

- les mélanomes malins nés sur mélanose de DUBREUILH,
- et, les autres mélanomes, qu'ils soient nés sur un naevus ou en peau saine.

1) Les mélanomes nés sur mélanose de DUBREUILH; dont l'âge d'émergence est tardif, en moyenne autour de 70 ans et dans la genèse desquels on fait intervenir l'ensoleillement.

La mélanose de DUBREUILH que certains considèrent comme une lésion pré-cancéreuse, que d'autres considèrent comme un authentique mélanome in situ, est reconnue par tous, comme étant d'*origine mélanocytaire pure*. Après un délai plus ou moins long, cette mélanose donnerait naissance à un mélanome invasif vrai.

Le caractère obligatoire de cette évolution reste discuté. Ce serait une question de délai (jusqu'à 30 années) que ces sujets âgés ne pourraient pas toujours atteindre.

2) Les "autres" mélanomes :

Ils sont de pronostic plus sombre et leur âge d'émergence est plus précoce : autour de 50 ans en moyenne.

De nature *naevocytaire*, nés de naevi de jonction (ou des naevi intradermiques), ou de nature *mélanocytaire*, sans naevus préalable, leur pronostic est le même et leur déterminisme est inconnu.

LE DEBAT EST LOIN D'ETRE CLOS...



IV

LES CLASSIFICATIONS HISTOPRONOSTIQUES

Présentation – Etude Analytique

Lorsque l'on veut tenter de préciser l'histopronostic du mélanome malin, l'on dispose actuellement de deux sortes de classifications :

- les unes, *mixtes*, comportent des critères cliniques et des critères histologiques. COCHRAN, puis HARDMEIER en sont les promoteurs.
- les autres, sont purement *histologiques*. CLARK et MIHM, MAC GOVERN et l'école australienne ont préféré ce dernier type.

Nous analyserons successivement :

- la classification de COCHRAN,
- la classification de HARDMEIER,
- la classification de CLARK et MIHM,
- la classification de MAC GOVERN,

puis nous évoquerons brièvement quelques critères histopronostiques annexes.

I - LA CLASSIFICATION DE COCHRAN :

C'est en 1968 que COCHRAN (103) publie son *Prognostic Score Sheet* dont chaque critère possède une cote particulière. La sélection des critères pronostiques cliniques et histologiques et l'attribution de chaque cotation ont été obtenues à partir d'une étude rétrospective portant sur 161 cas. Dans une étude prospective plus limitée analysant 54 cas, COCHRAN a montré que l'on pouvait prévoir l'évolution d'un mélanome malin, apparemment localisé, dans près de 90 % des cas.

Le *Score* final résultant de l'addition de toutes les cotes cliniques et histologiques permet de ranger un mélanome dans l'un des trois groupes évolutifs isolés par COCHRAN :

- un groupe à **haut risque**,
- un second groupe à **petit risque**,
- un troisième, **sans pronostic valable**.

Dans la série publiée par COCHRAN, 84 % des mélanomes malins ont trouvé place dans les deux premiers groupes.

Nous reproduisons ici le "Prognostic Score Sheet" de COCHRAN (Tableau n° 2).

L'interprétation de certains critères appelle un minimum de commentaires :

- Par *zone exposée*, COCHRAN entend les régions qui ne sont pas, *habituellement*, couvertes par les vêtements.
- La *Profondeur d'invasion* de la tumeur s'apprécie par rapport aux glandes sudoripares.
- L'*Index mitotique* est à évaluer sur 10 champs au fort grossissement (?) ou sur la totalité de la tumeur lorsque cette dernière est petite. Si la tumeur est très exiguë, il faut exiger plusieurs coupes pour faire ce calcul. COCHRAN ne précise pas le grossissement ni ce qu'il entend par tumeur petite ou exiguë, mais on peut raisonnablement penser qu'un grossissement de 300 est parfaitement adapté, qu'une petite tumeur doit occuper 5 à 10 champs, et qu'en dessous de 5 champs, la tumeur doit être considérée comme exiguë.

COCHRAN a éliminé de son *Prognostic Score Sheet* 3 critères :

- L'étude du *Field Change*, expression difficilement traduisible, qui rend compte de l'activité jonctionnelle latérale ;
- La notion de traumatisme du à une *biopsie* partielle ;
- et l'appréciation de la *Réaction inflammatoire* péri-tumorale.

Il a jugé que ces critères étaient sans signification chez les malades suivis à long terme.

Il nous a semblé utile de définir le *Field Change*, en effet, cette entité se superpose curieusement à la *composante mélanocytaire épidermique adjacente* de CLARK et MIHM et de MAC GOVERN, dont il sera question plus loin.

Le schéma suivant emprunté à COCHRAN, objective mieux qu'une longue phrase les trois façons de réagir des mélanocytes situés autour de la tumeur mélanique primitive.

La présence sur un côté ou les deux côtés de la tumeur, ou l'absence d'une activité de jonction constituent le *field change* de COCHRAN et la *composante adjacente* de CLARK et MIHM.

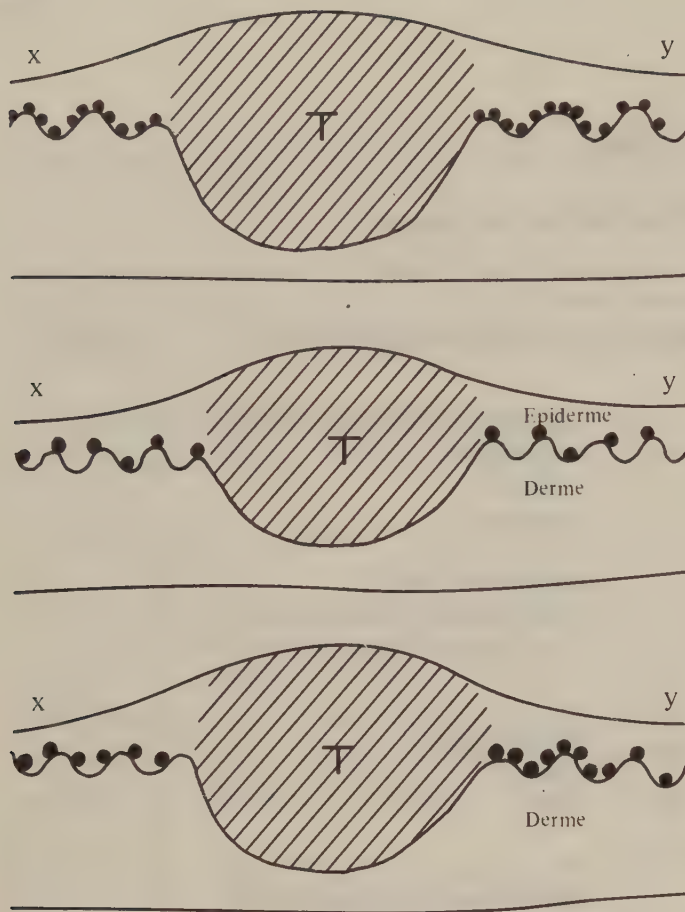
Tableau n° 2

CLASSIFICATION DE COCHRAN

<i>CRITERES CLINIQUES</i>	<i>POINTS</i>	<i>CRITERES HISTOLOGIQUES</i>	<i>POINTS</i>
SEXE		RELATION AVEC LES ANNEXES CUTANNEES	
– Homme	6	– Dessus	1
– Femme	1	– Dessous	4
SIEGE		INDEX MITOTIQUE	
– Tête et cou	1	– Moins de une mitose par champ	1
– Membre inférieur	3	– 1 ou plus par champ	3
– Tronc	6		
– Membre supérieur	2	ULCERATION	
– Ano-génital	6	– Non	1
– Inconnu	8	– Oui	4
– Panaris	4		
– Muqueuse	8	EMBOL DANS LES VAISSEAUX (Sanguins ou lymphatiques)	
DIAMETRE		– Non	1
– Moins de 2 cms	1	– Oui	4
– Plus de 2 cms	4		
ANAMNESE		“FIELD CHANGE”*	
– Moins de 2 ans	1	– A	1
– Plus de 2 ans	4	– B	5
		– C	2
EXPOSITION		REACTION INFLAMMATOIRE*	
– Zone exposée	1	– Lymphocytes	1
– Zone cachée	5	– Absente	2
		– Lympho-plasmocytes	3
INVASION DES GANGLIONS			
– Oui	10		
– Non	1		
METASTASES			
– Oui	15		
– Non	0		
INCISION BIOPSIQUE*	2		

* ces critères ne sont plus comptés dans le score par COCHRAN.

BON PRONOSTIC → moins de 25
 PRONOSTIC MOYEN → 25 - 30
 MAUVAIS PRONOSTIC → Plus de 30.



SCHEMA II

TYPE A :

Plus on est proche de la tumeur, plus le nombre de mélanocytes de la basale est important. Une activité jonctionnelle peut être rencontrée au niveau de - ou entre - x et y.

TYPE B :

Le nombre de mélanocytes de part et d'autre de la tumeur est normal pour la région cutanée considérée.

L'activité de jonction n'est présente qu'au niveau de la tumeur.

TYPE C :

compromis entre A et B.

L'activité de jonction peut se manifester aussi bien sur une berge (ici "y") qu'au niveau de tumeur.

Le score final, lorsque l'on a éliminé les trois critères jugés superflus par COCHRAN (biopsie, field change et réaction inflammatoire), devient le suivant :

Bon pronostic (petit risque)	10 - 19
Mauvais pronostic (haut risque)	> - 25
Pronostic incertain	20 - 25.

C'est ce score modifié que nous avons utilisé pour ce travail.

2 - LA CLASSIFICATION DE HARDMEIER :

Jugeant la classification TNM mal commode et insuffisante à établir un pronostic dans le cas du mélanome malin, HARDMEIER a tenté de mettre au point une classification pronostique à partir d'une étude rétrospective dans laquelle il a séparé arbitrairement deux groupes de malades :

— ceux qui ont vu apparaître des métastases dans les 5 années qui ont suivi l'excérèse chirurgi-

cale de la tumeur ;

— ceux qui ont révélé leurs métastases plus tardivement, entre la 5ème et la 13ème année.

En confrontant le temps de latence et différents critères choisis arbitrairement, HARDMEIER a abouti à la notion qu'un critère isolé était manifestement insuffisant ; avec pour simple exemple le cas de l'index mitotique : un nombre élevé de mitoses augure une survie courte, mais un nombre réduit de mitoses n'implique pas obligatoirement une survie longue.

L'analyse simultanée de plusieurs facteurs s'imposait.

Le choix s'est d'abord porté sur neuf critères péjoratifs :

- 6 critères histologiques :

- type cellulaire mixte,
- infiltration tumorale en profondeur au-delà des glandes sudoripares,
- polymorphisme cellulaire,
- pauvreté en pigment,
- stroma inflammatoire,
- activité mitotique supérieure à une mitose par champ au fort grossissement.

- 3 critères cliniques :

- sexe féminin (!)*
- anamnèse supérieure à 6 mois,
- diamètre tumoral supérieur à 2 cms.

Chaque fois qu'un de ces 9 critères était présent, HARDMEIER comptait un point. Avec ce type de cotation, les cas défavorables (plus de 5 points) étaient bien sûr prévisibles, mais pas les cas favorables.

Cette cotation se révélait insuffisante à l'usage puisque simplement apte à prévoir les seuls cas défavorables.

S'inspirant alors du *Prognostic Score Sheet* de COCHRAN, HARDMEIER a proposé un nouveau schéma comportant lui aussi, un barème.

En 1970, à quelques mois d'intervalle, HARDMEIER (210, 211) publie **deux** classifications pronostiques, toutes deux inspirées du Score de COCHRAN. Ces deux classifications diffèrent par plusieurs points : non seulement dans l'attribution des "cotes" de chaque critère, mais encore dans le choix de ces critères. La classification initiale publiée en Allemand (210) est rapportée dans le tableau suivant (Tableau n° 3).

* dans ses observations.

Tableau n° 3

CLASSIFICATION N° 1 DE HARDMEIER

<i>CRITERES CLINIQUES</i>	<i>POINTS</i>	<i>CRITERES HISTOLOGIQUES</i>	<i>POINTS</i>
SEXE		TYPE CELLULAIRE	
– Femme	1	– Fusiforme	1
– Homme	2	– Globo-cellulaire	2
		– Polymorphe, mixte.	4
AGE		PROFONDEUR D'INVASION	
– Moins de 50 ans	1	– Corps papillaire	1
– plus de 50 ans	2	– Intra-dermique	3
		– Sous-cutané	6
LESION PRE-EXISTANTE		MITOSES	
– Mélanose pré-cancéreuse	1	– Rares	1
– Naevus ou inconnu	2	– nombreuses	6
LOCALISATION		PIGMENTATION	
– Tête, cou, extrémités supérieures	2	– Forte	1
– Extrémités inférieures	4	– Faible	4
– Panaris, ano-génital	6		
– Muqueuse ou inconnu	8		
FORME DE LA TUMEUR		INVASION DES VAISSEAUX (lymphatiques ou sanguines)	
– plate	1	– non	1
– exophytique	4	– oui	6
DIAMETRE DE LA TUMEUR			
– T ₁ – moins de 2 cms	1		
– T ₂ – plus de 2 cms.	4		
METASTASES GANGLIONNAIRES			
– Non	1		
– Oui	20		
METASTASES A DISTANCE			
– Non	1		
– Oui	25		

PRONOSTIC FAVORABLE → 14 - 23
 PRONOSTIC IMPREVISIBLE → 24 - 33
 MAUVAIS PRONOSTIC → 34 - 93

Tableau n° 4

CLASSIFICATION N° 2 DE HARDMEIER

Forme modifiée du "PROGNOSTIC SCORE SHEET" selon COCHRAN

<i>CRITERES CLINIQUES</i>	<i>POINTS</i>	<i>CRITERES HISTOLOGIQUES</i>	<i>POINTS</i>
SEXE		RELATIONS AVEC LES ANNEXES CUTANÉES	
— Homme	2	— au-dessus des glandes eccrines	1
— Femme	1	— au-dessous des glandes eccrines	5
LESION PRE-EXISTANTE		NOMBRE DES MITOSES	
— Mélanose de Dubreuilh	1	— Moins d'une par champ	1
— Naevus ou inconnu	2	— Plus d'une par champ	6
LOCALISATIONS		PIGMENTATION	
— Tête, nuque, extrémités	2	— Forte	1
— Sub-unguéal	4	— Faible ou absente	6
— Tronc, ano-génital	6		
— Muqueuse, inconnu.	8		
DIMENSIONS		INFILTRATION DES VAISSEAUX	
— Moins de 2 cms de diamètre	1	— Non	1
— 2 cms et plus	4	— Oui	5
DUREE DE L'ANAMNESE			
— Moins de 6 mois	1		
— 6 mois et plus	2		
METASTASES DANS LES GANGLIONS REGIONAUX			
— Non	1		
— Oui	10		
METASTASES A DISTANCE			
— Non	1		
— Oui	15		

12 - 19 points : PRONOSTIC FAVORABLE
 20 - 25 points : PRONOSTIC INCERTAIN
 plus de 26 points : MAUVAIS PRONOSTIC

En juin 1970, à LYON, lors du premier Colloque International sur la Biologie du Mélanome Malin, HARDMEIER (211) présentait une seconde classification un peu plus sommaire ; c'est cette dernière, figurant dans le tableau suivant, que nous avons prise pour référence (Tableau n° 4).

3 - LA CLASSIFICATION DE CLARK ET MIHM :

Elle fait exclusivement intervenir des critères histologiques.

Cette manière d'apprécier le Pronostic apparaît pour la première fois dans sa forme définitive en 1969 (98).

Cette classification repose sur l'individualisation de trois types histogénétiques de mélanomes, avec, pour chacun cinq niveaux d'invasion.

a/ LES TROIS TYPES HISTOGENETIQUES DE MELANOMES MALINS CUTANES :

Ce sont :

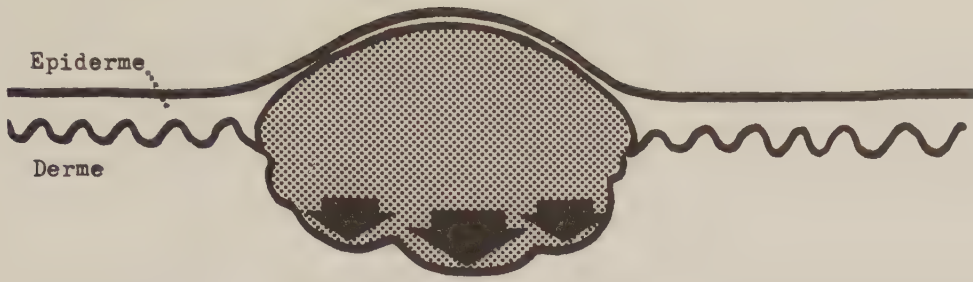
- Le *Nodular Melanoma (NM)*, ou “Polypoïdal melanoma” (21, 290), ou mélanome nodulaire que l'on nommerait volontiers mélanome tubéreux par analogie aux naevi.
- Le *Superficial spreading melanoma (SSM)*, ou “Pagetoïd malignant melanoma” (301), ou mélanome malin superficiel envahissant, ou mélanome malin superficiel extensif.
- Le *Lentigo-maligna melanoma (LMM)* ou “malignant melanoma HUTCHINSON melanotic freckle type” qui correspond à notre mélanose de DUBREUILH dégénérée.

Ces trois types histogénétiques de mélanome malin ont un comportement biologique différent : très mauvais pour le NM, moins péjoratif pour le SSM, assez favorable pour le LMM. Leur distinction est donc fondamentale.

1/ LE NODULAR MELANOMA (NM) apparaît cliniquement comme une lésion surélevée plus ou moins exophytique noir-bleuté parfois gris-rosé, en règle monochrome, pouvant siéger en n'importe quel point du corps.

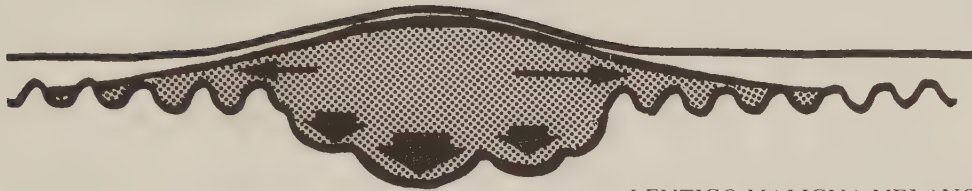
Histologiquement, la tumeur comporte des berges abruptes, sans *composante épidermique latérale*, c'est-à-dire sans activité de jonction de part et d'autre du nodule tumoral.

Ce type de tumeur, dans lequel la prolifération des mélanocytes intra-épidermiques



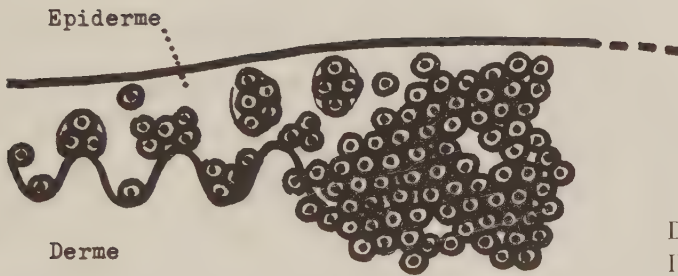
a

NODULAR MELANOMA



b

LENTIGO-MALIGNA MELANOMA et SUPERFICIAL SPREADING MELANOMA



c

DETAIL DE LA "COMPOSANTE INTRA-EPIDERMIQUE LATERALE" D'UN S.S.M.



d

DETAIL DE LA "COMPOSANTE INTRA-EPIDERMIQUE LATERALE" D'UN L.M.M.

s'accompagne simultanément d'une colonisation du derme, proviendrait de la sélection d'emblée d'un clone cellulaire très agressif qui s'enfonce immédiatement dans le derme sans phase de croissance horizontale intra-épidermique : Schéma III (a) et Planches I (e, f, g, h) et IV. Sur le plan ultra-structural, les cellules répondent aux types III et IV de CLARK (101).

- 2/ *LE SUPERFICIAL SPREADING MELANOMA* (SSM), comme le NM, peut survenir en n'importe quel point de la peau et frappe à l'âge moyen de la vie (50 ans). Macroscopiquement, il est habituellement reconnu lorsque son diamètre atteint un demi-centimètre. Son contour est en général arrondi et, si on le compare à une île, son contour peut parfois s'enrichir d'une presque île ou, au contraire, présenter un "défect" à la manière d'un golfe. Les bords de la tumeur sont, en règle, en relief et donc palpables. La teinte est polychrome, on y rencontre toutes les tonalités et, plus particulièrement ce rose terne, évocateur, qui peut constituer tout ou partie de la lésion. En fin d'évolution, le SSM peut devenir multi-nodulaire.

Microscopiquement, la tumeur est constituée par de gros mélanocytes relativement monomorphes, volontiers groupés en thèques intra-épidermiques ou adoptant une disposition Pagétoïde. Ces mélanocytes tumoraux essaient dans l'épiderme de chaque côté du massif tumoral principal au moins au niveau de trois crêtes papillaires. (Schémas III (b et c) et Planches I (a, b, c, d), II (b) et III (b, et c)).

L'évolution de ce SSM se ferait en deux phases :

— une première phase horizontale, superficielle, en tache d'huile, verrait la prolifération intra-épidermique des mélanocytes tumoraux pendant un temps plus ou moins long, puis à la suite de la sélection d'un clone cellulaire agressif, il y aurait, dans une seconde phase, plus rapide, franchissement de la basale et progression des cellules malignes vers les couches profondes du derme.

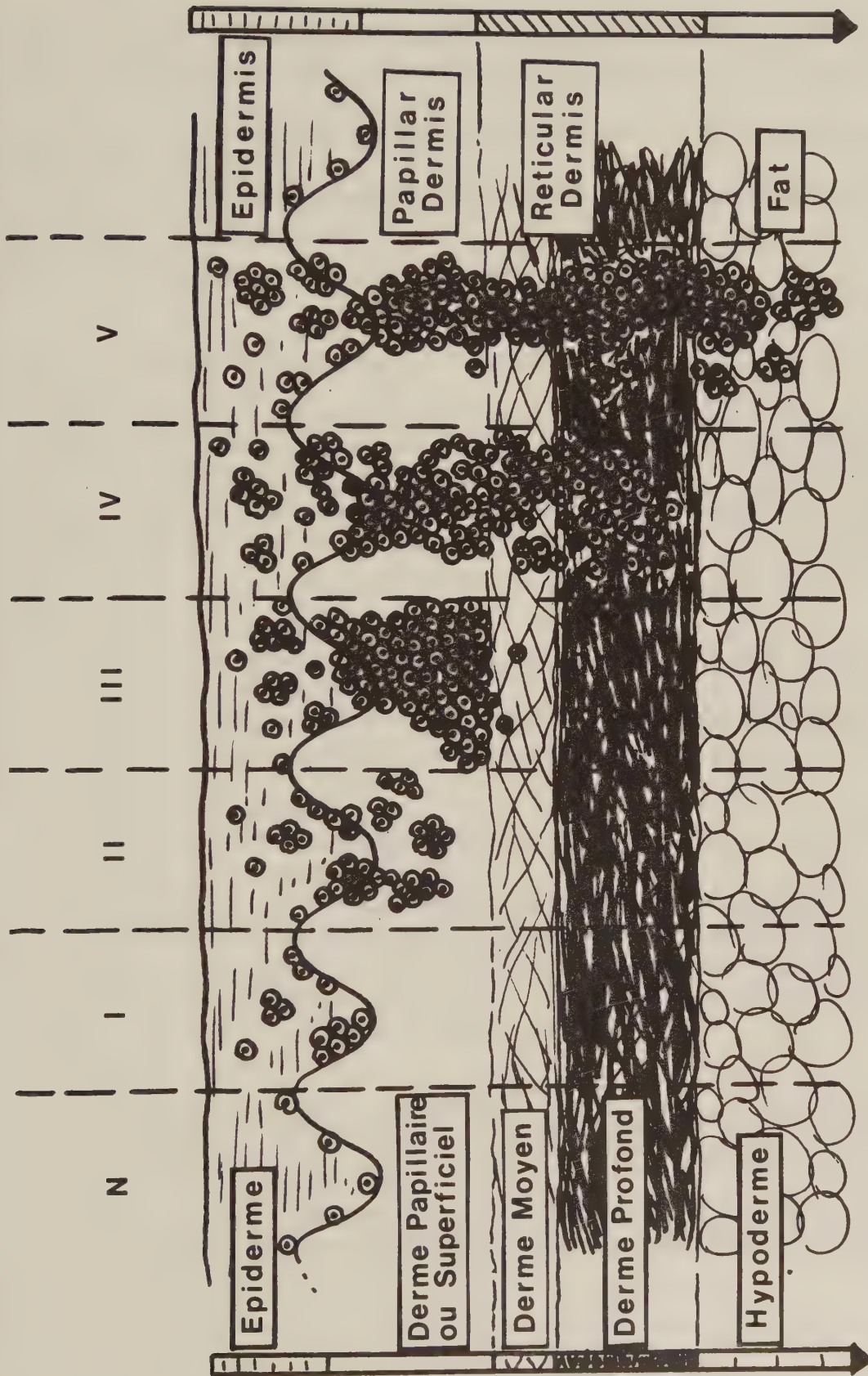
Sur le plan ultrastructural, ces cellules correspondent au type III (avec quelques rares cellules de type II et de type IV) au niveau du massif tumoral ; les cellules de l'activité jonctionnelle alentour, sont du type II.

- 3/ *LE LENTIGO-MALIGNA MELANOMA* (LMM) survient dans des régions cutanées découvertes chez le sujet âgé.

La phase non invasive de la mélanose pré-cancéreuse de DUBREUILH encore appelée lentigo maligna (LM) ou lentigo malin des vieillards, apparaît d'abord comme une lésion plate, "bistre", de 1,5 cm de diamètre environ, dont la taille et la couleur vont, un jour, se modifier.

La croissance de ce LM, lentement centrifuge, peut s'accompagner de régression partielle, ce qui contribue à accentuer le caractère extrêmement polychrome de la lésion. Cette phase pré-invasive peut durer plusieurs mois à de nombreuses années.

Sur le plan histologique, la tumeur se rapproche du SSM, mais ici les thèques se font plus ra-



SCHEMA IV: NIVEAUX D'INVASION (selon CLARK & MIHM) 1969

res, les mélanocytes sont plus polymorphes et l'on voit nettement une prolifération des mélanocytes de chaque côté de la tumeur proprement dite. (Schéma III (b et d), Planches II (c) et III (a)).

Les cellules du LM et les cellules de la composante horizontale du LMM sont invariablement du type I de CLARK.

Les cellules du contingent vertical agressif sont également du type I, mais comportent de nombreux auto-phagosomes.

Ces trois types de mélanomes malins sont schématisés dans le schéma III .

b/ LES CINQ NIVEAUX D'INVASION :

Les équivalences entre la terminologie anglo-saxonne et la terminologie française concernant la structure de la peau figurent sur le schéma n° IV qui représente les 5 niveaux d'invasion de CLARK et MIHM. La limite entre le derme superficiel et le derme réticulaire apparaît nettement sur la microphoto II a. Le terme de **niveau** (ou à la rigueur *grade*) est à préférer à son synonyme *stade* qui engendre inévitablement la confusion avec les stades cliniques T.N.M.

1/ LE NIVEAU I (ou grade I) :

La tumeur est **intra-épidermique**. C'est le mélanome **in situ**. Cette phase est longue et donc bien visible dans les LMM.

A ce stade, la malignité est attestée par la présence de mélanocytes *isolés* visibles à distance de la basale, dans les couches supérieures de l'épiderme.

2/ LE NIVEAU II (ou grade II) :

La tumeur a **franchi la basale** et les cellules néoplasiques envahissent, de façon fragmentaire ou clairsemée, le derme superficiel.

Il est important de noter, qu'étant donné la configuration du derme papillaire ou superficiel qui englobe à la manière d'un fourreau les annexes cutanées, la présence de cellules néoplasiques en profondeur immédiatement autour de ces annexes, en particulier au niveau des follicules pileux, autorise le maintien de ce type de mélanome malin dans le lot des niveaux II si le reste de la tumeur est conforme au niveau II.

3/ LE NIVEAU III (ou grade III) :

Les mélanocytes tumoraux ont **comblé** le derme superficiel et viennent s'**accumuler** au contact et dans les couches les plus superficielles du derme réticulaire en formant une ligne horizontale parfaitement visible.

Au niveau de la partie la plus profonde de la tumeur, la présence de quelques cellules malignes isolées entre les trousseaux collagènes les plus superficiels du derme réticulaire ne suffit pas pour classer la tumeur en niveau IV.

4/ LE NIVEAU IV (ou grade IV) :

La tumeur a colonisé le derme moyen et tout ou partie du derme profond sans atteindre l'hypoderme. La présence de cellules néoplasiques, en grand nombre, entre les trousseaux collagènes du **derme réticulaire** (derme moyen + derme profond) est caractéristique du niveau IV.

5/ LE NIVEAU V (ou grade V) :

Les cellules tumorales ont atteint la **graisse** hypodermique.

4/ LA CLASSIFICATION DE MAC GOVERN : (301, 290, 21).

L'Ecole australienne, avec pour chefs de file V. MAC GOVERN et J. LITTLE, distingue comme CLARK et MIHM, *trois types* de mélanomes malins :

- le mélanome malin sur "Hutchinson's melanotic freckle" (HMF — MM), c'est la mélanose de DUBREUILH dégénérée ou lentigo-maligna melanoma.
- le mélanome malin superficiel pagétoïde, superposable ou SSM.
- le mélanome nodulaire (NM).

et *cinq niveaux d'invasion* identiques à ceux décrits par ces auteurs américains. En outre, MAC GOVERN avait proposé de chiffrer le **degré d'anaplasie cellulaire** :

- grade 1 : cellules dont la morphologie est proche des cellules naeviques bénignes (*naevus like cells*) qu'elles soient fusiformes ou épithélioïdes.
- grade 3 : cellules très anaplasiques franchement malignes.
- grade 2 : situé entre les deux — cas inclassables.

5/ L'INTERET PRONOSTIQUE DU TYPE CELLULAIRE :

Un certain nombre d'auteurs comme HERZBERG (218), DUPERRAT (145, 148), DELACRETAZ (129), VERONESI (471), HARDMEIER (209, 210), ont insisté sur la valeur pronostique du type cellulaire.

Le comportement carcinologique des formes sarcomateuses est paradoxalement le meilleur, celui des formes épithélioïdes est très mauvais. L'avenir des formes mixtes ou indéterminées serait le plus compromis.

6/ QUELQUES CRITERES ANNEXES RECENTS :

D'autres auteurs, en particulier BRESLOW et LITTLE, ont proposé un certain nombre d'aménagements à ces classifications. BRESLOW (77) a suggéré d'évaluer le *volume tumoral* de la lé-

sion primitive.

En pratique, il se borne à mesurer deux paramètres : le *diamètre* maximum et l'*épaisseur* de la tumeur, qu'il étudie en corrélation avec le niveau d'invasion selon CLARK et MIHM.

LITTLE (290) a beaucoup insisté sur l'intérêt pronostique du *morphotype* de la tumeur. Il distingue les tumeurs plates, les tumeurs légèrement saillantes et les lésions franchement exophytiques, de malignité croissante.

Nous n'avons pas testé ces critères dans ce travail.

On peut s'étonner de ne pas voir figurer le nom de MISHIMA dans ces classifications histopronostiques.

En réalité, cela tient, très simplement, au fait que les travaux de cet auteur ont porté essentiellement sur l'ultrastructure.

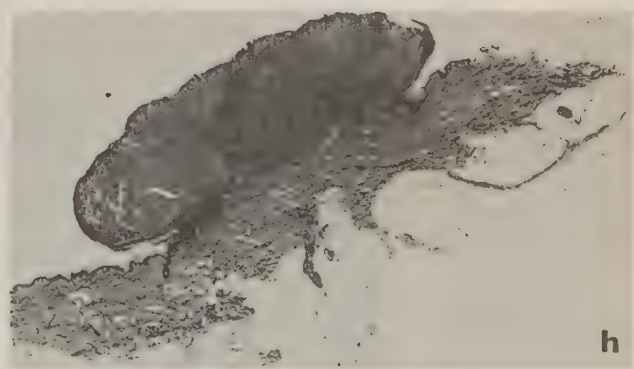
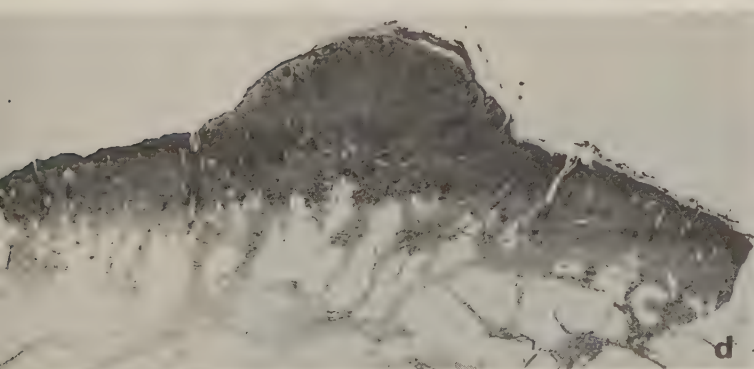
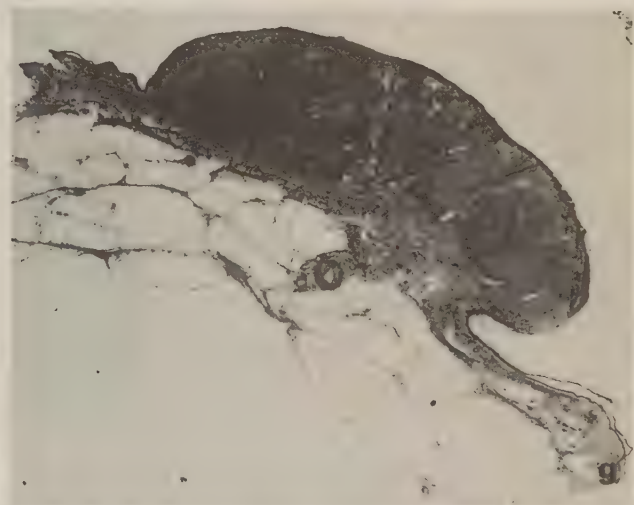
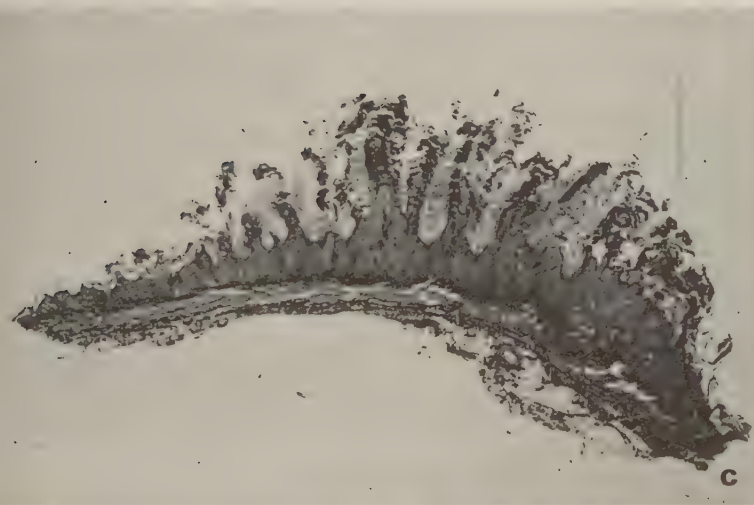
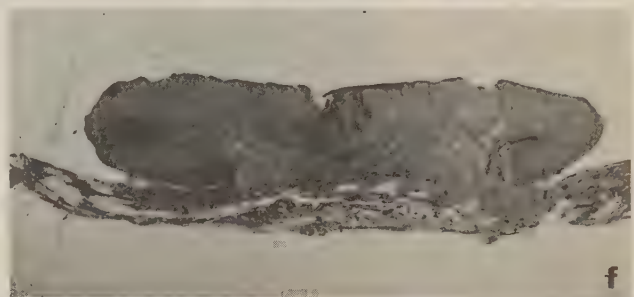
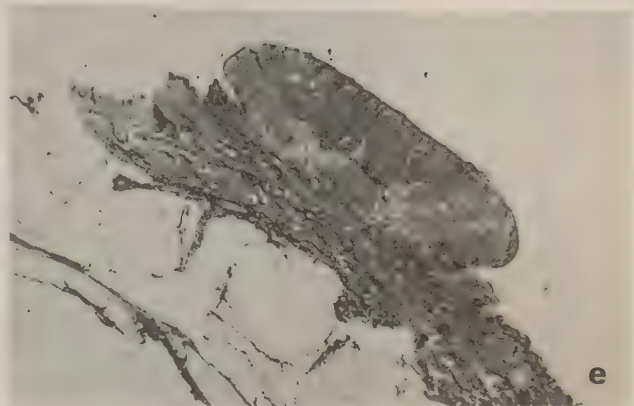
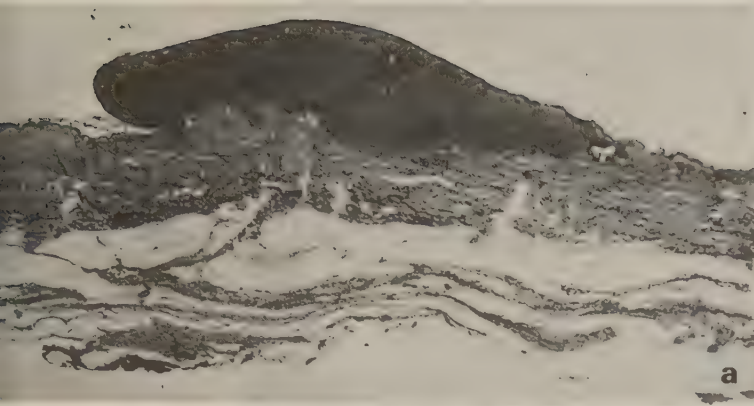
Il distingue :

- les *mélanocytomes* (mélanomes malins nés sur mélanose de DUBREUILH) de bon pronostic, issus de mélanocytes adultes.
- et les *naevocytomes* de mauvais pronostic (mélanomes malins nés sur naevi) issus des naevocytes (mélanocytes émigrés dans le derme par Abtropfung).

Les théories de MISHIMA sont maintenant bien connues, nous en avons fait mention au chapitre de l'histogénèse, nous n'y reviendrons pas.

• • •

VUES TOPOGRAPHIQUES



Photos a, b, c, d : Mélanomes malins du type superficiel.

Photos e, f, g, h : Mélanomes malins du type nodulaire.

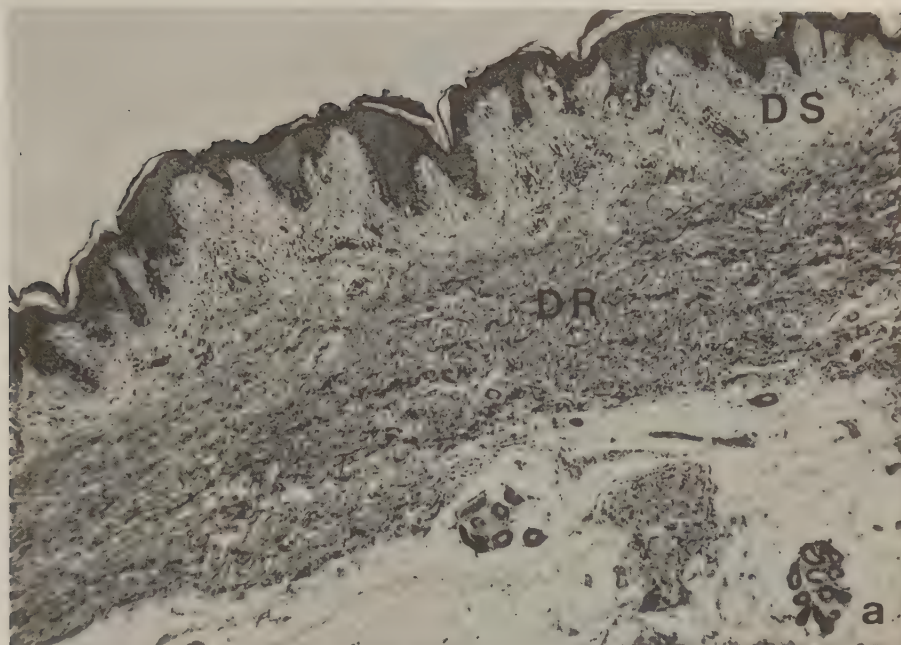


Photo a : Sur cette coupe de peau, on voit très nettement la limite entre le derme superficiel (D.S.) et le derme réticulaire (D.R.).

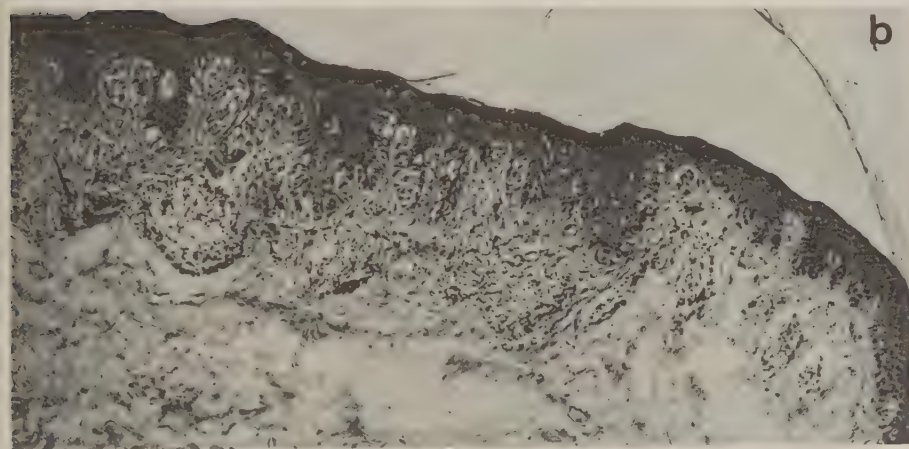


Photo b : Mélanome malin superficiel.

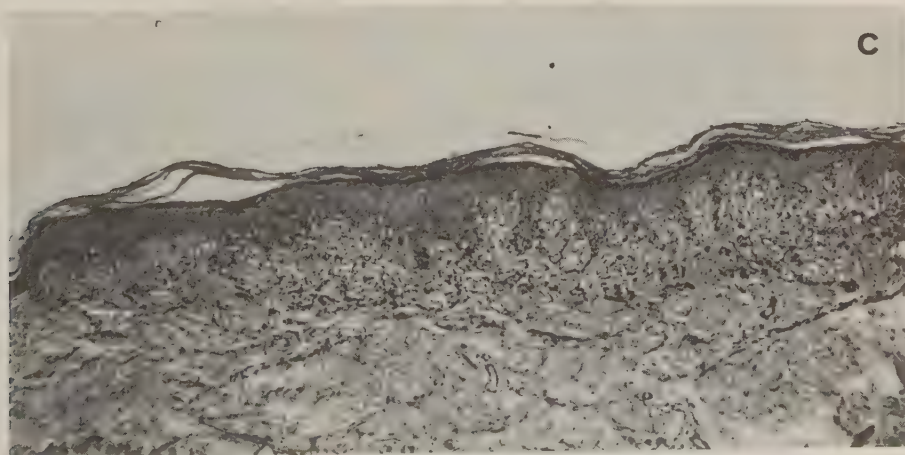


Photo c : Mélanose de DUBREUILH ou Lentigo-maligna (LM).

PLANCHE III

MELANOMES MALINS

"SUPERFICIELS".

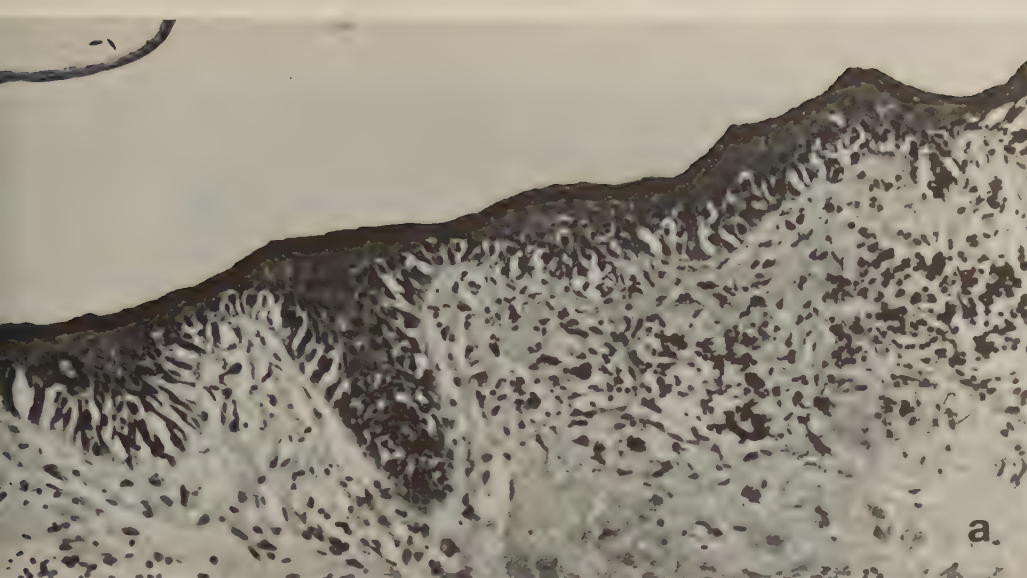


Photo a :

Activité jonctionnelle de type L.M.M.

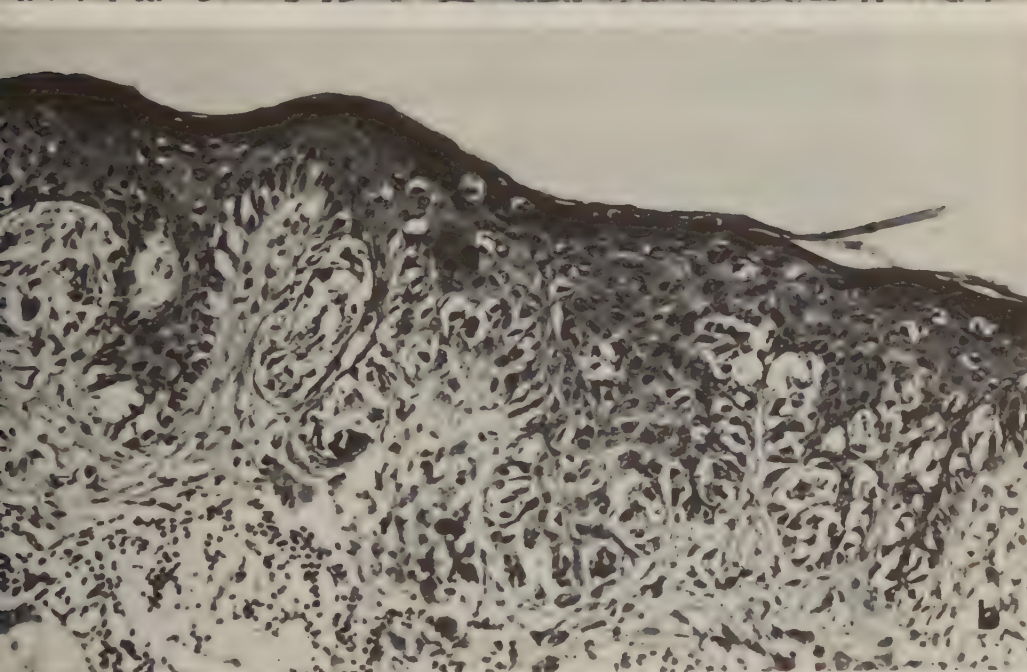


Photo b :

Activité de jonction de type S.S.M. (Aspect in situ : Niveau I).

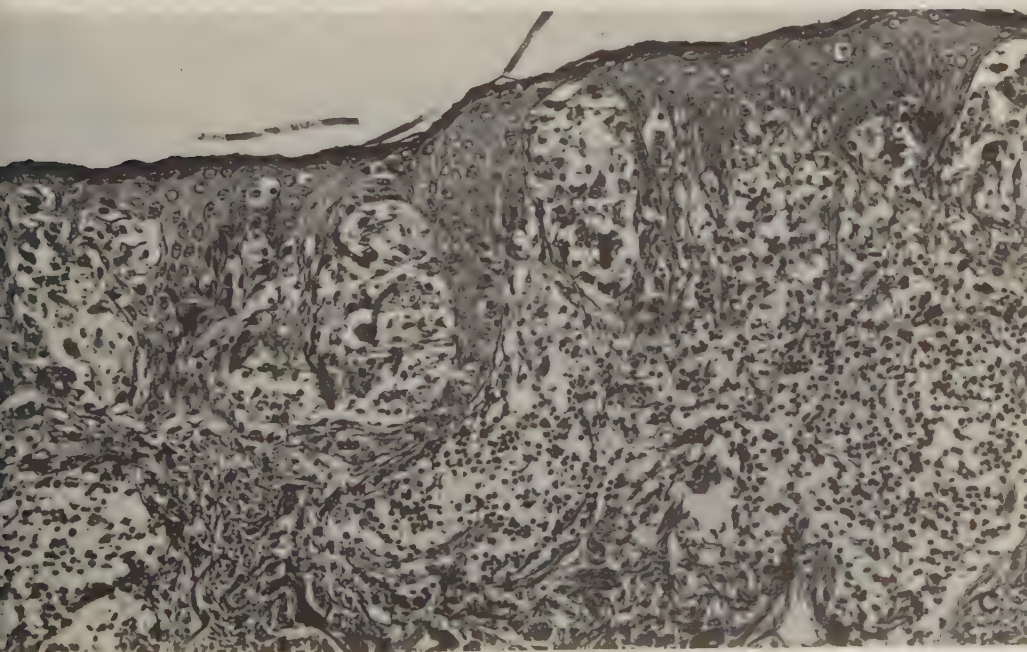
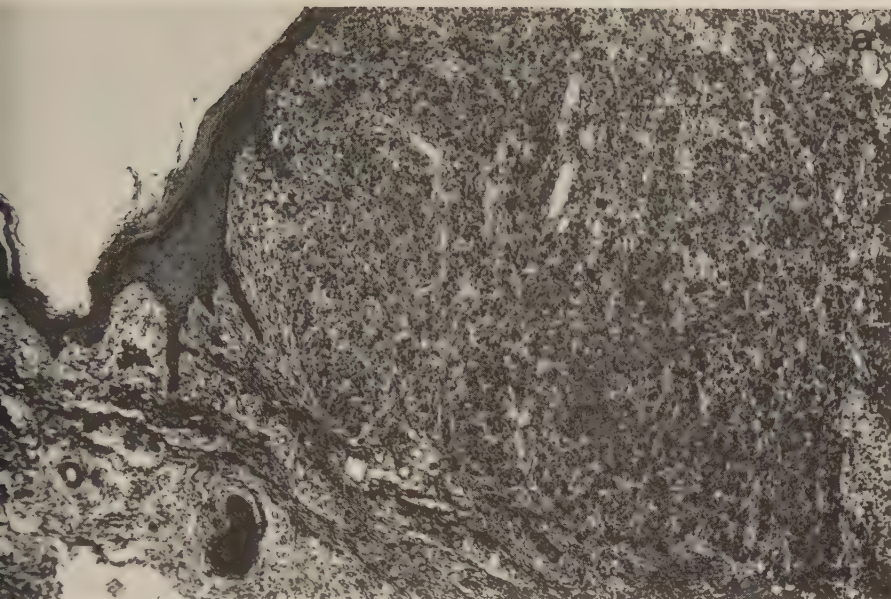


Photo c :

Activité de jonction de type S.S.M. avec, ici, invasion du derme et riche infiltrat inflammatoire (Niveau II).

PLANCHE IV

MELANOMES NODULAIRES



Photos a, b, et c:
Trois aspects typiques de Mé-
lanomes malins de type nodu-
laire (NM).

CHAPITRE II

OBSERVATIONS PERSONNELLES

I - MATERIEL et METHODES

II - RESULTATS

A) Analyse globale de la série

B) Résultats de chacune des classifications

1) CLARK et MIHM

2) COCHRAN

3) HARDMEIER

4) Index mitotique et type cellulaire.

* * *

I

MATERIEL ET METHODES

Nous n'avons utilisé que quatre classifications. Nous avons éliminé celle de MAC GOVERN qui introduisait l'appréciation du degré d'anaplasie critère qui, à l'usage, nous est rapidement apparu comme extrêmement délicat et peu fiable : la tentation était grande de classer de façon quasi systématique nos tumeurs dans le groupe 2.

I - MATERIEL :

Notre but était de tester ces classifications sur l'ensemble des mélanomes suivis au Centre Léon BERARD, de décembre 1930 à décembre 1968, ce qui représentait quelques 500 cas. Parmi ces 500 cas, moins de 50 % étaient des "première main".

Pour ce travail, nous n'avons pu réunir que 97 cas.

Ce nombre restreint de cas est dû aux exigences très strictes des classifications employées.

La sélection de nos malades a été très sévère.

Nous n'avons retenu que les cas de **mélanome malin cutané** dont nous possédions (ou avons pu nous procurer) le *matériel histologique* à condition que celui-ci réponde aux impératifs suivants :

- tumeur **primitive**.
- spécimen au complet avec tranche de section intéressant l'ensemble de la tumeur.
- présence de peau saine de chaque côté de la tumeur.
- présence de tissu sain sous la tumeur.

Sur le plan clinique, il nous fallait des malades *vivants*, suivis *au moins 5 ans*, ou des malades *morts* de leur mélanome, avec pour chacun d'eux un minimum de renseignements sur l'aspect macroscopique et sur l'évolution.

C'est dire la part importante de hasard qui a présidé au "choix" de cette série : hasard qui a permis de retrouver la préparation histologique ou qui en a fait rejeter une autre parce que le prélèvement était incomplet. Mais, d'emblée, on peut noter que l'évolution de cette série restreinte est comparable à celle de l'ensemble des 371 malades de la série présentée par M. DARGENT et Coll. Le taux de *survie à 5 ans* étant dans les deux cas de 28 % environ.

Cette revue d'ensemble de 371 cas suivis de 1930 à 1966 (115) avait pour objet de tenter de préciser l'influence des données cliniques et épidémiologiques et des diverses thérapeutiques sur le pronostic du mélanome.

II - METHODES :

Comment juger chacune des classifications en présence ?

Afin d'éliminer toute part de subjectivité, nous avons travaillé **en aveugle**, c'est-à-dire que nous avons commencé par lire et classer les préparations histologiques, puis dans un second temps, nous avons consulté les dossiers cliniques.

Certaines coupes histologiques ont été revues à plusieurs mois d'intervalle ou ont été examinées par plusieurs observateurs, de façon à apprécier : la fiabilité de la méthode.

La précision de chaque classification a été jugée sur la fréquence et l'analyse des *discordances* entre le Pronostic porté et l'évolution réelle. Nous avons éliminé de "ces discordances" les cas "incertains" ou "intermédiaires" : (les niveaux III et les "Pronostic moyen"). L'importance de ce lot de tumeurs à pronostic imprécis est intervenu également dans la critique de la méthode.

L'élément de référence est la "*survie à 5 ans*". Pour tous nos malades (sauf 6), nous disposons d'un recul égal ou supérieur à 5 ans.

Tous les malades sont, soit morts de leur mélanome, soit vivants sans récurrence apparente (sauf 3 d'entre eux qui ont fait une récurrence ganglionnaire, mais qui sont actuellement en rémission -- ces trois malades seront signalés dans les tableaux par un astérisque ; chaque astérisque représentera *un* malade qui a récidivé).



II

RESULTATS

A) ANALYSE GLOBALE DES 97 MELANOMES MALINS CUTANES :

Compte-tenu de notre mode de sélection de ces 97 cas et afin de mieux situer cette série restreinte par rapport aux autres études statistiques, nous rapportons dans une série de tableaux les principales coordonnées de nos mélanomes malins cutanés en notant au passage la survie.

A titre de comparaison, nous nous référerons aux résultats rapportés dans la revue d'ensemble des 371 cas suivis au Centre Léon BERARD (115).

1/ SEXE ET AGE :

	0-20 ans	21-30 ans	31-40 ans	41-50 ans	51-60 ans	61-70 ans	71-80 ans	Plus de 80 ans ans
HOMMES	/	4	8	4	5	8	9	1
SURVIVANTS	/	1	1	3	2*	3*	/	/
FEMMES	4	5	7	2	17	9	11	3
SURVIVANTES	4*	3	1	1	5	1	1	/

(* Chaque * représente *un* malade qui a récidivé).

Tableau 5 : "Evolution" en fonction des tranches d'âge et du sexe.

SEXE	TOTAL DES CAS	SURVIVANTS à 5 ans	Pourcentage
HOMMES	39	10**	25,6
FEMMES	58	16*	27,5
TOTAL	97	26	26,7

Tableau 6 : Survie en fonction du sexe.

Dans cette série de 97 cas, 59,8 % de nos malades sont du sexe féminin contre 52,2 % dans la revue d'ensemble.

Le pourcentage habituellement rencontré dans les statistiques récentes oscille entre 50 et 65 %. La survie globale à 5 ans est ici de 26,7 % contre 28 % dans les 371 cas, pourcentages qui sont statistiquement identiques.

2/ LOCALISATION ET SEXE :

LOCALISATIONS		TOTAL des cas	HOMMES		FEMMES		% TOTAL de SURVIE à 5 ans.
			Nbre de cas	Nbre de survivants	Nbre de cas	Nbre de survivants	
Tête et cou		29	10	2	19	3*	17,2
Membre	racine	10	4	/	6	2	20
supérieur	distal	8	5	1	3	/	(12,5)
Membre	racine	6	3	2	3	1	(50)
inférieur	distal	28	11	3	17	9*	42,8
Tronc		9	5	2*	4	1	(33,3)
Doigts		5	1	/	4	/	/
Génital		2	/	/	2	/	/

Tableau 7 : Répartition en fonction du sexe et Evolution en fonction de la localisation.

La localisation la plus fréquente est ici le *membre inférieur* surtout dans sa partie distale (jambe et pied), vient ensuite la région *tête et cou* (surtout la face) et enfin le membre supérieur.

Dans la série plus homogène des 371 cas, les localisations les plus fréquentes ont été notées au niveau des membres inférieurs (125 cas), de la région tête et cou (110 cas), mais venait ensuite le tronc (63 cas) et, enfin, le membre supérieur (30 cas). Cette répartition est comparable à celle de la plupart des auteurs. La relative rareté des localisations au tronc, dans notre série est fortuite.

La région tête et cou groupe les mélanomes du cuir chevelu dont on sait le pronostic effroyable, ceux du cou, très sévère, et ceux de la face dont beaucoup sont des mélanoses de

DUBREUILH dégénérées, réputées pour leur bon comportement. Ceci peut expliquer le mauvais pronostic global à 5 ans de ce lot de mélanomes.

3/ *ROLE DES DIMENSIONS DE LA TUMEUR PRIMITIVE :*

La classification TNM distingue les tumeurs de moins de 2 cms de diamètre (T_1) des tumeurs de plus de 2 cms de diamètre (T_2), en l'absence de métastases cutanées régionales. C'est la raison pour laquelle, nous avons pris comme référence ce chiffre de 2 cms.

Diamètre tumoral Maximum	Total des cas	Nombre de survivants	Pourcentage
< 2 cms	48	17*	35,3
≥ 2 cms	49	9**	18,3

Tableau 8 : Dimensions de la tumeur et survie.

L'effroyable pronostic des tumeurs de plus de 2 cms de diamètre par rapport à celles de moins de 2 cms n'apparaît pas aussi net que dans la série des 371 cas où la survie à 5 ans des "grosses tumeurs" était de 10 % contre 53 % pour les petites – et ceci en négligeant le facteur envahissement ganglionnaire.

B - RESULTATS DES DIVERSES CLASSIFICATIONS HISTO-PRONOSTIQUES DANS LA SERIE DE 97 CAS :

Nous rapportons ici les résultats obtenus :

- 1) par la classification de CLARK et MIHM
- 2) par la classification de COCHRAN
- 3) par la classification de HARDMEIER.
- 4) par l'utilisation de l'index mitotique et du type cellulaire.

Nous avons préféré commencer par la classification de CLARK et MIHM à cause de ses nombreuses nuances qui permettent de mieux situer le mélanome sur le plan morphologique et histogénétique, et facilitent ainsi les confrontations avec les autres classifications.

1/ RESULTATS OBTENUS PAR LA CLASSIFICATION DE CLARK ET MIHM :

a) REPARTITION DES CAS :

TYPE \ NIVEAU d'INVASION	II	III	IV	V	TOTAL DES CAS
SSM	3	14	14	4	35
NM	/	16	23	20	59
LM	/	1	2	/	3
TOTAUX	3	31	39	24	97

Tableau 9 : Répartition des cas.

La rareté des stades II et l'absence de stade I tient au mode de recrutement de nos malades. Comme les autres centres anti-cancéreux, le Centre Léon BERARD reçoit et traite en règle, des mélanomes malins patents et évolués.

b) SURVIE A 5 ANS :

TYPE \ NIVEAU	II	III	IV	V	TOTAL
SSM	2/3	6/17	1/14*	0/4	9/35
NM	/	7/16*	6/23*	3/20	16/59
LM	/	1/1	0/2	/	1/3
TOTAUX	2/3	14/31	7/39	3/24	26/97

Tableau 10 : Nombre de survies à 5 ans par rapport au nombre de cas.

TYPE \ NIVEAU	II	III	IV	V
SSM	(66%)	42,8%	7,1%	0%
NM	/	43,7%	20%	15%
LMM	/	(100%)	0%	/

Tableau 11 : Pourcentage de survie à 5 ans en fonction du type et du niveau.

Lorsque l'on considère le statut de nos malades à ce jour : mort ou vivant, sans tenir compte du délai de survie, parfois long, on se trouve en présence de 11 cas discordants. Ces discordances se répartissent de la façon suivante :

- 1 SSM – niveau IV – est vivant (mais il a fait une récurrence ganglionnaire),
- 6 NM – niveau IV – sont vivants, sans récurrence.
- 3 NM – niveau V sont vivants sans récurrence.
- 1 SSM – niveau II – est décédé de métastases.

Les 31 mélanomes du niveau III, de pronostic incertain, sont à exclure des discordances.

Restent 55 cas (97 cas – [11 discordances + 31 niveaux III] –) pour lesquels un pronostic précis a été porté.

On se trouve donc en présence de 20 % de discordances.

c) DUREE DE LA SURVIE EN FONCTION DU TYPE HISTOGENETIQUE ET DU NIVEAU D'INVASION :

	1 an	1-2 ans	2-3 ans	3-4 ans	4-5 ans	5-6 ans	6-7 ans	10 ans
(III	/	3	① / 2	①*	1	③ / 1	1	③
(NM (IV	3	8	① / 4	1	2	①	/	③*
((V	3	7	4	1	2	②	①	/
(II			① / 1					①
(SSM (III	1	1	① / 4	2	①	②	/	②
((IV	2	3	5	2	/	①* / 1	/	/
((V	1	3						
(III								①
(LMM (IV							2	

○ les malades vivants sont entourés d'un cercle.

Tableau 12 : Durée de la survie.

Dans le NM comme dans les SSM, la mort survient d'autant plus souvent et d'autant plus tôt que l'invasion tumorale est plus profonde.

d) INFLUENCE DU TYPE HISTOGENETIQUE ET DU NIVEAU D'INVASION SUR LE CARACTERE ADENOGENE DE LA TUMEUR :

	II	III	IV	V	% de N ⊕ par type.
SSM	0/3	4/14	12/14	0/4	45,7 %
NM	/	3/16	9/23	9/20	35,6 %
% de N+ par niveau	/	23,3%	56,7%	40,5%	

Tableau 13 : Envahissement ganglionnaire en fonction du type et du niveau.

Nous avons considéré comme N ⊕ (ganglions envahis histologiquement) non seulement les N+ vrais, — c'est-à-dire les ganglions envahis lors de l'exérèse —, mais aussi les récidives ganglionnaires précoces (moins d'un an après l'exérèse) classées No N— lors de l'intervention.

Le caractère lymphophile semble être davantage lié à la profondeur d'invasion qu'au type histogénétique de la tumeur.

La mélanose de DUBREUILH dégénérée que nous n'avons pas fait figurer dans ce tableau (étant donné le petit nombre de cas que nous possédons) ne donne que rarement et tardivement des adénopathies.

2/ RESULTATS OBTENUS PAR LA CLASSIFICATION DE COCHRAN :

L'addition des scores clinique et histologique et sa comparaison à un barème de référence fait apparaître trois populations de mélanomes :

- un groupe à haut risque,
- un groupe à petit risque,
- un groupe intermédiaire, inclassable.

PRONOSTIC	NOMBRE DE CAS	NOMBRE DE SURVIVANTS A 5 ANS	Pourcentage
FAVORABLE	29	15**	51,6
MOYEN	28	5	17,8
MAUVAIS	40	6*	15

Tableau 14 : Répartition des cas.

Si l'on exclue les 28 cas où le pronostic n'est pas précis, on se trouve en présence de 20 discordances qui se répartissent de la façon suivante :

- 14 mélanomes à petit risque sont morts,
- 6 mélanomes à haut risque sont encore vivants.

La classification de COCHRAN comporte 29 % de pronostics erronés.

3/ RESULTATS OBTENUS PAR LA CLASSIFICATION DE HARDMEIER :

Comme dans la classification de COCHRAN, les cas se répartissent en trois groupes :

PRONOSTIC	NOMBRE DE CAS	SURVIVANTS	% DE SURVIVANTS
FAVORABLE	30	17*	56,6 %
MOYEN	23	6*	26 %
MAUVAIS	44	3*	6,8 %

Tableau 15 : Répartition des cas.

Le nombre des cas inclassables est plus restreint : 23.

Parmi les 74 cas restants, des discordances se manifestent 16 fois :

- 13 mélanomes d'allure débonnaire sont morts.
- 3 mélanomes réputés agressifs sont encore en vie.

La classification de HARDMEIER comporte 21,6 % d'erreurs pronostiques.

4/ INFLUENCE DE L'INDEX MITOTIQUE ET DU TYPE CELLULAIRE :

a) L'INDEX MITOTIQUE :

Pour éviter les redites au moment de la discussion, nous faisons figurer dans un même tableau les divers types histogénétiques de mélanomes, selon CLARK et MIHM avec, pour chacun d'eux, le nombre de survivants en fonction de l'activité mitotique correspondante.

Comme COCHRAN et HARDMEIER, nous classons les tumeurs en deux catégories :

- l'une dite à **Index mitotique bas**, lorsque l'on trouve moins d'une mitose par champ,
- l'autre dite à **Index mitotique élevé** lorsque les mitoses sont nombreuses avec une mitose par champ ou plus d'une mitose par champ.

Nous ne faisons pas intervenir le caractère normal ou anormal de ces mitoses.

La numération des mitoses s'effectue de préférence en pleine tumeur.

TYPES HISTOGENE- TIQUES	INDEX MITOTIQUE BAS (< 1 mitose / champ)		INDEX MITOTIQUE ELEVE (≥ 1 mitose / champ)	
	Total des cas	Survivants	Total des cas	Survivants
S S M	26	9 *	9	0
N M	35	15 **	24	1
L M M	3	1	/	/
TOTAL	64	25	33	1

χ^2 : 11,58 (significatif à plus de 99 %).

Tableau 16 : Survie à 5 ans en fonction de l'index mitotique.

Lorsque l'index mitotique est bas, les chances de survie sont de 39 %.

Lorsque l'index mitotique est élevé, les chances de survie du mélanome tombent à 3 %.

Ceci souligne le caractère péjoratif quasi obligatoire des mélanomes malins dont l'activité mitotique est supérieure ou égale à une mitose par champ au fort grossissement.

b) LE TYPE CELLULAIRE :

Sans tenir compte du degré d'anaplasie, c'est-à-dire du caractère "Naevus like", nous

avons arbitrairement classé nos cas en trois rubriques :

- cellules *épithélioïdes*, type globo-cellulaire, forme dite “épithéliale” ;
- cellules *fusiformes*, type fuso-cellulaire, forme dite “sarcomateuse” ;
- enfin, cellules inclassables ou panachage équilibré des deux types précédents, forme dite *mixte*.

Nous avons classé les tumeurs en fonction du *type cellulaire prédominant* et donc non obligatoirement exclusif.

Là encore, nous faisons intervenir dans le tableau, les types histogénétiques de CLARK et MIHM pour la discussion qui va suivre.

TYPE HISTOGENETIQUE	CELLULES EPITHELIOIDE		CELLULES FUSIFORMES		TYPE MIXTE	
	Total des cas	Survivants	Total des cas	Survivants	Total des cas	Survivants
S S M	29	8	3	1 *	3	0
N M	43	9 **	7	6	9	1
L M M	2	1	/	/	1	0
TOTAUX	74	18	10	7	13	1
Pourcentage total des survivants	24,3 %		70 %		7,6 %	

χ^2 : 12,048 (significatif à plus de 99%).

Tableau 17 : Type cellulaire — Répartition — Survie à 5 ans.

On constate que les formes sarcomateuses ont un meilleur pronostic que les autres formes.
Le caractère fusiforme des cellules est un facteur de bon pronostic indépendamment de tout autre paramètre.

Au terme de ce chapitre dans lequel nous avons présenté les diverses classifications, leurs résultats et les évidences qui en découlent, un certain nombre de points appellent soit un supplément d'information, soit réellement une discussion ; c'est l'objet du chapitre qui va suivre.

CHAPITRE III

DISCUSSION

- I - AVANTAGES ET INCONVENIENTS DES DIVERSES METHODES TESTEES
- II - VALEUR DE L'INDEX MITOTIQUE ET DU TYPE CELLULAIRE
- III- APPLICATIONS THERAPEUTIQUES
- IV- LA NOUVELLE CLASSIFICATION INTERNATIONALE DE SYDNEY
- V - PLACE DE L'HISTOPRONOSTIC PARMI LES AUTRES ELEMENTS PRONOSTIQUES.

* * *

PLAN DE LA DISCUSSION

I - AVANTAGES ET INCONVENIENTS DES DIVERSES METHODES TESTEES

Pour chacune des trois classifications suivantes :

A - Classification de CLARK et MIHM

B - Classification de COCHRAN

C - Classification de HARDMEIER

nous adopterons le plan suivant :

1) Avantages

2) Inconvénients

3) Interprétation des résultats :

- **Eléments positifs**
- **Discordances**

II - VALEUR DE L'INDEX MITOTIQUE ET DU TYPE CELLULAIRE

A - Index mitotique

B - Type cellulaire

III- APPLICATIONS THERAPEUTIQUES

IV- LA NOUVELLE CLASSIFICATION INTERNATIONALE DE SYDNEY

V - LES AUTRES ELEMENTS D'APPRECIATION DU PRONOSTIC : Place de l'Histo-pronostic.

Ce travail voulant être une étude critique, il est bon qu'avant de critiquer les classifications proposées et de commenter les résultats, nous commençons par en discuter les modalités pratiques

Il s'agit d'une **étude rétrospective**. Certains cas sont très anciens (1930) et près de 50 % des malades porteurs de mélanomes suivis au Centre Léon BERARD ont été des malades dits de "seconde main" venus pour une récurrence ou un complément de traitement.

Pour la plupart de ces "seconde main", en particulier pour les cas antérieurs à 1960, nous n'avons pas pu obtenir de préparation histologique de la tumeur primitive. Ces malades ont donc été écartés.

Chez les "première main", le nombre des cas retenus a été, lui aussi, très faible : nombre de coupes histologiques ne remplissaient pas les conditions, très sévères, imposées par les classifications à tester.

Enfin, l'étude des suites cliniques, faite après lecture des lames pour éviter toute subjectivité dans l'appréciation des critères, nous a obligés à ne conserver que 97 cas (certains malades ayant été perdus de vue ou étant morts d'affection intercurrente).

Insistons sur le nombre limité de coupes et de colorations dont nous disposions pour chaque malade et sur la grande part de *hasard* dans la sélection des cas.

* * *

I

AVANTAGES ET INCONVENIENTS DES DIVERSES METHODES TESTEES

A - LA CLASSIFICATION DE CLARK ET MIHM :

1/ SES AVANTAGES :

Elle est **simple** dans son principe et dans son application. Elle est purement **histologique**.

Elle procède par deux étapes :

- ♦ déterminer le type histogénétique,
- ♦ et, surtout, apprécier le niveau d'invasion.

Elle ne fait intervenir ni le siège, ni l'âge, ni le sexe, ni les dimensions.

Elle écarte, par définition, tout risque de subjectivité.

Elle est *fiable*, dans toutes les mains, en ce qui concerne le niveau d'invasion. Des observateurs différents donnent des réponses identiques.

La détermination du type histogénétique requiert des observateurs plus différenciés.

Son pourcentage de discordances entre le pronostic porté et l'évolution réelle est faible : 20 %.

2 / SES INCONVENIENTS :

Pour l'Anatomo-pathologiste qui n'est pas rompu à l'étude des mélanomes, il n'est pas toujours facile, sur coupe, de faire la différence entre un SSM et un LMM. C'est l'avis de nombreux auteurs et en particulier, de DAVIS (122).

Un second point paraissait beaucoup plus grave et insurmontable.

Si l'on se réfère à l'article princeps (98) de CLARK et MIHM, l'application de leur classification ne pouvait être que prospective puisqu'elle impliquait la nécessité de débiter et d'examiner la *totalité de la tumeur* en coupe sériées.

Mais cette exigence lui ôtait, également, tout intérêt pratique. En effet, la plupart de nos laboratoires sont inaptes à fournir un tel travail, en plus des examens de routine.

Nous avons interrogé, personnellement, W. CLARK et M. MIHM sur ce sujet ; leur position actuelle est la suivante :

l'analyse de la totalité des tumeurs mélaniques en coupes sériées était indispensable dans leur travail qui consistait à établir une classification nouvelle. A l'usage, ils se sont aperçus que deux ou trois coupes donnaient une idée suffisamment précise de l'ensemble de la tumeur et qu'il n'était donc plus nécessaire de débiter tout le bloc d'inclusion. Et, dans de nombreux cas, *une seule coupe suffit*, à condition qu'elle soit bien orientée.

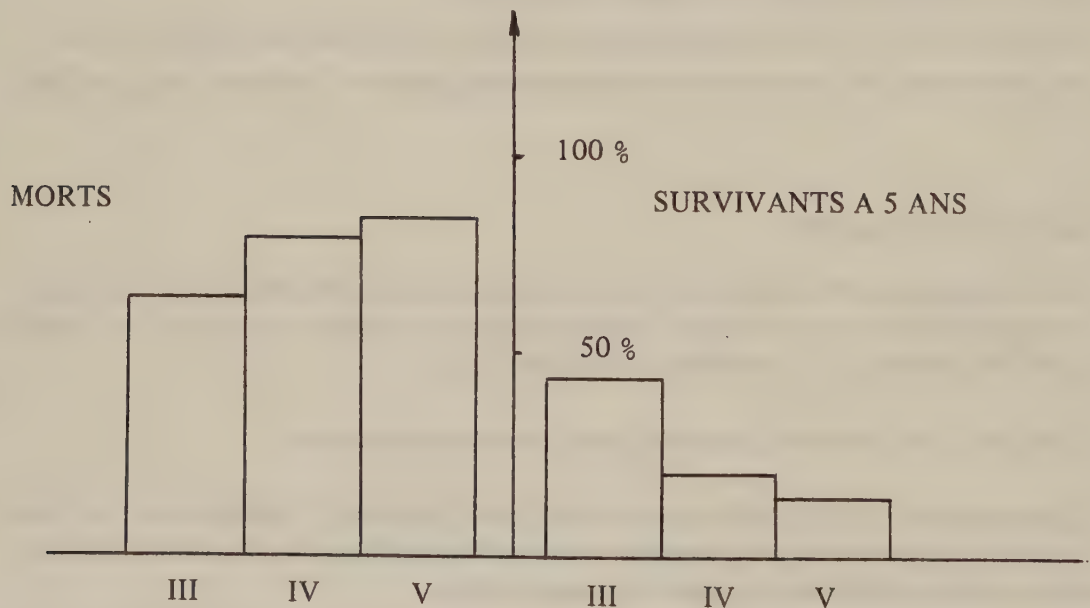
Un autre point n'apparaissait pas clairement dans leur article : comment classer un mélanome dont l'un des bords se comporte comme un NM et l'autre comme un SSM, comme c'est le cas sur la photographie (I a) leur attitude est de classer parmi les SSM les tumeurs dont au moins une berge présente une activité de jonction. Si l'on se reporte aux "field changes" dont parlait COCHRAN, "A" et "C" doivent être classés ensembles en SSM, et "B" en NM.

3 / INTERPRETATION DES RESULTATS.

a) ETUDE DES ELEMENTS POSITIFS.

- 1 - DANS LES NM

Le bilan à cinq ans est le suivant :



Le nombre de survivants décroît assez brutalement lorsque l'on passe du niveau III aux niveaux IV et V.

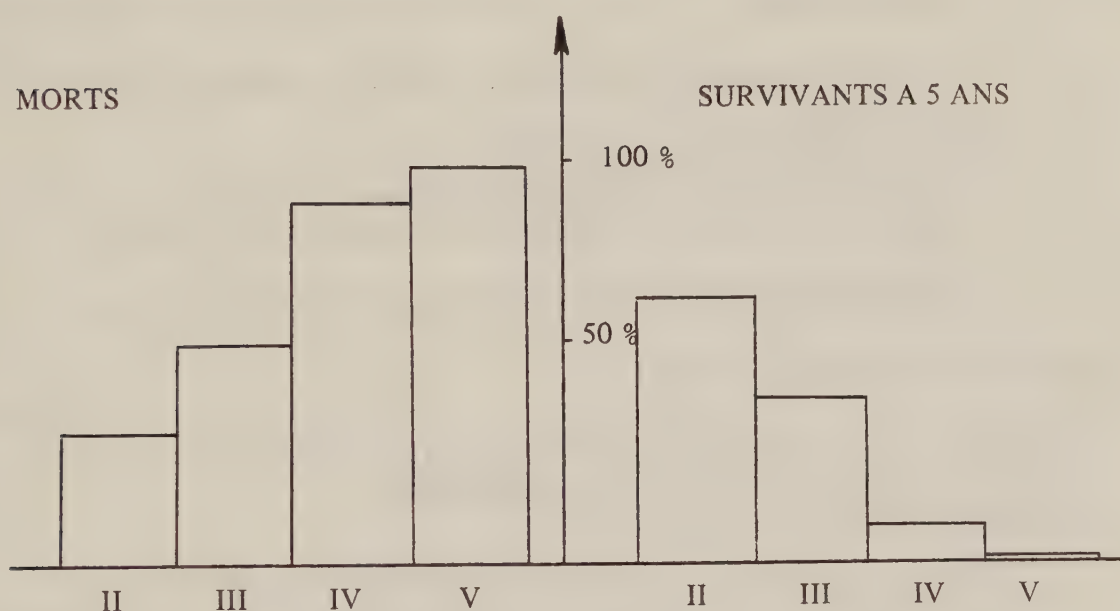
Le niveau III est à considérer comme une région pivot une sorte de lésion "border line".

Les chances de survie d'un NM, sans tenir compte de son niveau d'invasion, sont de 27,1 % dans notre série.

Dans la série de CLARK et MIHM, ce taux est identique : 27,3 %.

La survie moyenne pour un NM est d'environ 4 ans pour les niveau III, et de moins de deux ans pour les niveau IV et V.

- 2 - DANS LES SSM



Dans notre série, tous les SSM de niveaux IV et V sont morts à l'exception d'un seul. Ce survivant de niveau IV est en vie depuis 6 ans, mais il a fait une récurrence ganglionnaire la cinquième année.

Parmi 14 niveaux III, nous n'avons eu que six survivants. Aucun des survivants ne possédait d'index mitotique élevé.

Tous les mélanomes des autres niveaux dont l'index mitotique était élevé, sont morts.

Les chances de survie pour un mélanome de type SSM, sans tenir compte de son niveau d'invasion, sont de 25,7 % dans notre série, soit paradoxalement moins importants que celles des NM.

CLARK et MIHM, pour leur part, avancent le chiffre de 46,5 %.

Cette différence tient peut être à notre très petit nombre de niveaux II dont on connaît l'excellent pronostic.

La survie moyenne pour un SSM est de 5 ans, pour un niveau III, 3 ans pour un niveau IV et moins de deux ans pour un niveau V.

- 3 - DANS LES LMM

Nos cas ne sont pas assez nombreux pour en tirer des conclusions. Nous nous bornerons à signaler que :

- un niveau III est vivant après 10 ans.
- deux niveaux IV sont morts au bout de 5 ans.

Tous trois étaient de structure épithélioïde avec index mitotique bas.

Pour CLARK et MIHM, le taux de survie des LMM est de 55,2 % à 5 ans.

b) ANALYSE DES DISCORDANCES :

Les mélanomes, dont l'évolution a été différente de celle escomptée, ont été revus avec soin, en cherchant quels pouvaient être leurs points communs.

Nos constatations ont été les suivantes :

- Parmi les 6 NM - niveau IV -, survivants, tous possédaient un index mitotique bas mais, surtout, 4 d'entre eux étaient de type sarcomateux, les autres étant de type épithélioïde.
- Dans les 3 NM - niveau V -, survivants, l'évidence s'imposait : tous avaient un index mitotique bas, deux étaient de structure sarcomateuse, l'autre de structure épithéliale.

Il est intéressant de noter que le seul NM - niveau IV - à cellules fusiformes qui soit mort, possédait un index mitotique élevé.

Il semble donc que le caractère fusiforme des cellules, associé à un index mitotique bas "rachète" le mauvais pronostic des niveaux IV et V des NM.

Les deux autres discordances se rencontrent dans les SSM :

- un SSM - niveau IV est vivant avec, cependant, une récurrence ganglionnaire la 5ème année.
- un SSM - niveau II est décédé de métastases en trois ans.

Dans le cas du SSM - IV, on est guère surpris de constater qu'il s'agit d'une forme sarcomateuse à index mitotique bas.

Quant au SSM - II décédé, rien ne permettait d'en prévoir l'issue. C'est à notre avis, la seule vraie discordance.

c) LE PROBLEME DES NIVEAUX III

Que penser des niveaux III qui, tantôt auront un comportement des plus débonnaires, tantôt vont flamber et tuer leur hôte ?

Classer un mélanome en niveau III équivaut à s'abstenir de porter un pronostic, aussi avons-nous cherché à ajouter un paramètre, voire deux, pour mieux cerner le pronostic et donc les indications thérapeutiques qui en découlent.

L'*index mitotique* est un bon élément pronostique, mais il est imparfait, comme on peut le voir sur le tableau.

TYPE	NIVEAU	INDEX MITOTIQUE BAS		INDEX MITOTIQUE ELEVE	
		Nbre de Cas	Survivants	Nbre de Cas	Survivants
NM	III	11	6	5	1
	IV	12	6	11	0
	V	12	3	8	0
SSM	II	3	2	/	/
	III	13	6	1	0
	IV	7	1	7	0
	V	2	0	2	0

Tableau 18 : Survie à 5 ans en fonction de l'index mitotique, du type et du niveau.

Insistons sur le caractère péjoratif d'un index mitotique élevé et sur le caractère non significatif d'un index mitotique bas - mais nous reviendrons sur ce point.

BRESLOW (77), pour sa part, a proposé d'utiliser des paramètres semi-macroscopiques : diamètre de la tumeur, épaisseur, surface de section.

A propos d'une série de 98 cas, BRESLOW a fixé les dimensions limites qui permettent de prévoir les récides sans tenir compte de l'incidence du sexe, de l'âge et de la localisation.

Le risque de récides est nul, pour les tumeurs dont les mensurations sont les suivantes :

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{diamètre inférieur à 5 mm} \\ \text{épaisseur inférieure à 0,76 mm} \\ \text{surface de section inférieure à 6,01 mm}^2. \end{array} \right.$$

Les récides surviennent dans 100 % des cas, lorsque la tumeur dépasse les chiffres suivants :

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{diamètre supérieur à 30 mm} \\ \text{épaisseur supérieure à 5 mm} \\ \text{surface de section supérieure à 40 mm}^2. \end{array} \right.$$

Et, selon lui, ces simples mesures offrent une bonne corrélation avec les niveaux de CLARK.

En outre, BRESLOW a constaté que la mesure de la seule épaisseur (pratiquée sur coupe au micromètre oculaire) permet d'identifier les niveaux II et III qui auront un bon pronostic avec un taux de signification à 0,05.

BRESLOW propose d'appliquer simultanément deux critères : niveau d'invasion selon CLARK et MIHM et épaisseur, afin de sélectionner les malades qui subiront un curage ganglionnaire prophylactique.

Il conseille de se limiter à une exérèse large, sans curage régional pour les mélanomes de niveau II (c'est aussi l'attitude de CLARK et MIHM) et pour les niveaux III mesurant moins de 0,76 mm d'épaisseur.

Nous n'avons pas testé ce paramètre, mais il paraît séduisant et l'étude prospective que nous avons entreprise en tiendra compte.

Le groupe australien du QUEENSLAND (20, 21) pour sa part, pense que : épaisseur et surface sont difficiles à apprécier à cause de modifications dues à la fixation.

Mais on peut admettre que les conditions de fixation sont univoques dans un centre tel que le nôtre. Les résultats seront donc comparables entre eux, mais peut être faudra-t-il ré-ajuster les chiffres de référence.

Enfin, LITTLE (290) pense que le pronostic est d'autant plus mauvais que le rapport surface / épaisseur est bas - c'est à dire tend vers la forme sphérique.

B - LA CLASSIFICATION DE COCHRAN :

1 / SES AVANTAGES :

C'est l'une des premières classifications cohérentes qui soit apparue.

Son caractère chiffré avec un barème de référence est séduisant.

Pour certains, la présence de critères cliniques, à côté de critères histologiques représente une garantie, car les facteurs pronostiques cliniques sont bien connus de tous.

Elle fait intervenir l'index mitotique.

Elle donne une idée assez précise du pronostic.

2 / SES INCONVENIENTS :

A notre avis, le caractère "mixte" - c'est à dire à la fois clinique et histologique de cette méthode, est un handicap à cause de la disproportion des "scores" :

le score clinique atteint un total trois fois plus important que le score histologique.

Si l'on examine, un à un, les critères cliniques, un certain nombre de remarques s'imposent :

Certains coefficients semblent abusifs, comme c'est le cas pour le *sexe* (6 points chez l'homme, un point chez la femme, alors que la mortalité est de 2 contre 1 (21) ou pour l'*exposition au soleil* (5 contre 1).

L'attribution de coefficients démesurés à l'*envahissement ganglionnaire* ($N+ = 15$; $N- = 1$) et à la *diffusion métastatique* (20 pour $M+$, $MO = 0$) qui, à eux seuls, font passer la tumeur dans le groupe à haut risque, a été soigneusement calculée par COCHRAN.

Lors d'un de nos entretiens à ce sujet, COCHRAN nous a expliqué, qu'à son avis, l'établissement d'un pronostic n'avait d'intérêt que pour une tumeur primitive encore *locale*, c'est à dire de stade I.TNM (NO MO) et qu'il était parfaitement inutile de spéculer sur l'histopronostic en présence de signes patents de diffusion.

Nous partageons, bien sûr, cet avis.

Par contre, nous ne suivons pas le raisonnement de COCHRAN lorsqu'il attribue deux points pour les anamnèses longues et un point pour les anamnèses courtes ; une anamnèse courte rend généralement compte d'une génie évolutif plus grand...

Lorsque l'on s'adresse aux critères histologiques, la critique devient plus vive.

La séparation de la profondeur d'invasion de la tumeur en deux niveaux seulement, n'est en soi, par critiquable. On peut simplement regretter le choix des *glandes sudoripares* comme élément de référence. En effet, lorsqu'on se reporte aux niveaux de CLARK et MIHM, on constate que jusqu'au niveau III inclus, les perspectives d'avenir sont satisfaisantes,

tandis que les niveaux IV et V ont un pronostic des plus sombres, ce qui distingue donc deux groupes évolutifs. Or, la référence aux glandes sudoripares que l'on sait situées dans le derme profond et même l'hypoderme (CIVATTE 93), entraîne une absence de chevauchement des deux catégories de COCHRAN avec celles de CLARK et MIHM.

Certaines tumeurs, dont le fond sera au dessus des glandes sudoripares, correspondront à des niveaux III, et d'autres, déjà à des niveaux IV de CLARK et MIHM de pronostic bien différent.

La reconnaissance de l'*ulcération*, sur coupes, peut être parfois difficile lorsque des artéfacts viennent s'y greffer.

Mais c'est surtout l'**appréciation de l'invasion des vaisseaux sanguins ou lymphatiques**, à l'intérieur même de la tumeur, qui nous a paru extrêmement délicate, voire hasardeuse dans certaines tumeurs dont l'architecture est lobulée. Il est bien difficile de distinguer un petit vaisseau envahi par des cellules malignes d'un îlot ou lobule néoplasique isolé, entouré par un mince anneau de collagène avec un ou deux fibroblastes. (PLANCHE V - c et d).

En outre, ce critère n'est pas fiable : des observateurs différents donnent des réponses contradictoires.

On peut regretter, enfin, que COCHRAN ait renoncé à son "field change" alors que cet élément, qui rend compte de l'activité de jonction latérale, a une valeur pronostique admise par de nombreux auteurs :

Déjà, en 1958, LANE et coll (255) distinguent deux sortes de mélanomes malins : ceux qui comportent une *extension jonctionnelle latérale* ("lateral junctional spread") et ceux qui n'en comportent pas ; le pronostic étant meilleur pour les premiers.

En 1962, PETERSEN et coll (386) parlent de la valeur du *pigmented flare* dans les mélanomes qui comportent un nodule tumoral (leurs stades³). Le pourcentage de survie à 5 ans des mélanomes, avec *flare*, c'est à dire entourés d'une nappe pigmentée est de 51,3 % contre 32,3 % pour ceux qui n'en comportent pas.

En 1964, puis en 1966, TRAPL et coll (463, 464) ont insisté sur le meilleur pronostic des tumeurs dont la croissance se fait *horizontalement* par rapport aux mélanomes dont la croissance est à tendance *verticale*.

Enfin, en 1969, CLARK et coll. ont sensibilisé l'opinion à ce problème.

Et RAKOV (402) en 1971, confirmait le meilleur pronostic des mélanomes malins *épidermo-dermique* (c'est à dire SSM) par rapport aux mélanomes *dermiques* (en réalité NM).

PLANCHE V

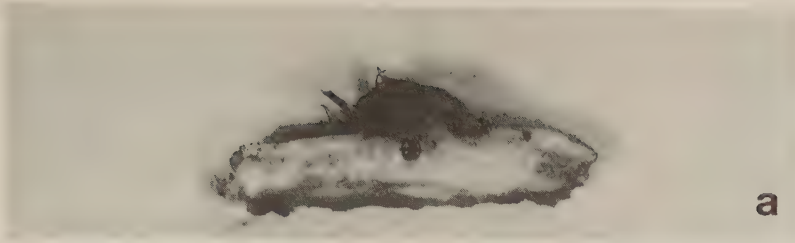


Photo a :

Aspect macroscopique d'un mélanome malin de niveau V vu en coupe.

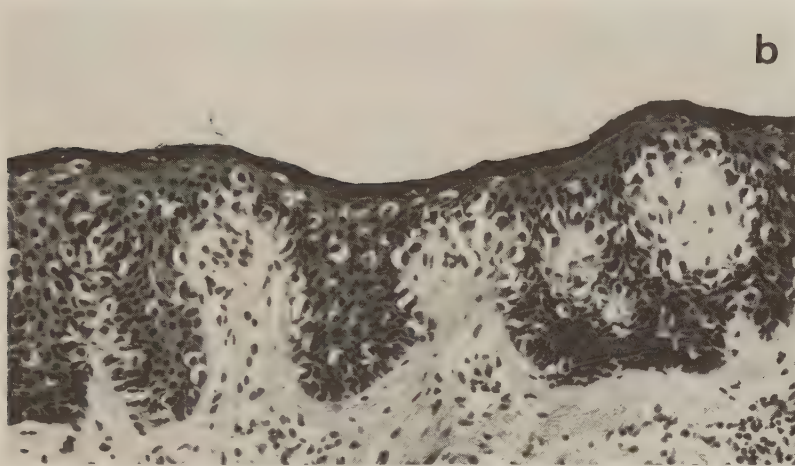
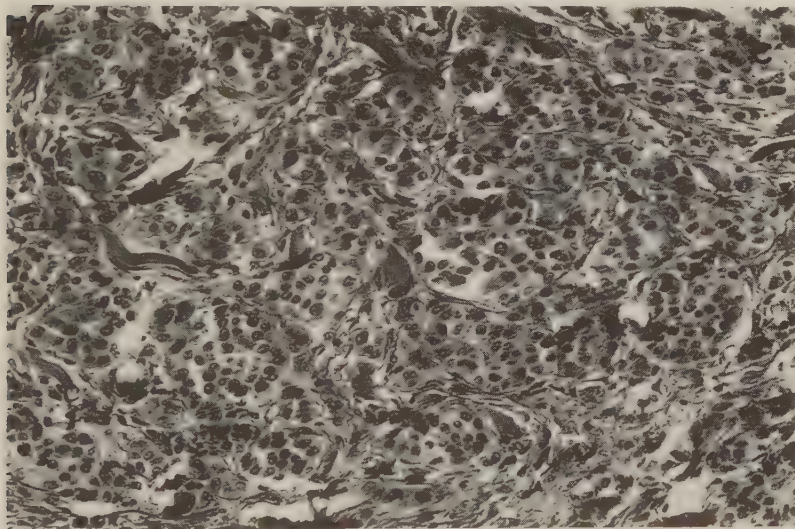


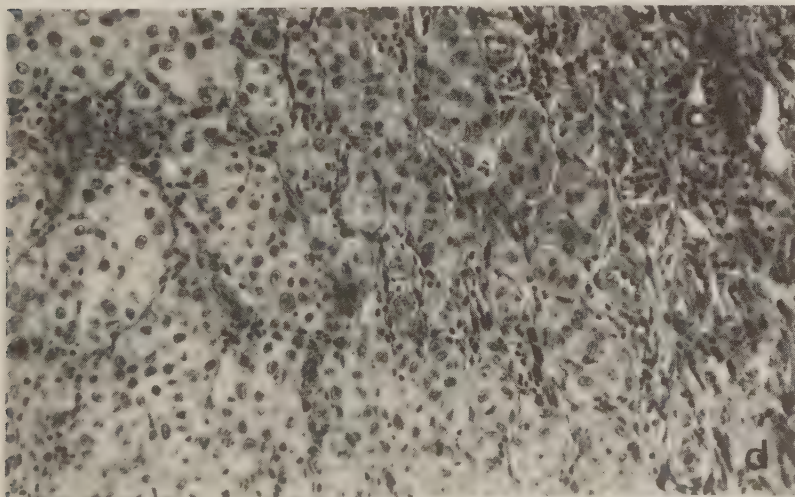
Photo b :

Exemple d'activité de jonction que l'on peut rencontrer sur les berges du Mélanome.



Photos c et d :

Mélanome malin de type lobulaire ;
difficultés d'apprécier un embol vasculaire



3/INTERPRETATION DES RESULTATS :

a) ETUDE DES ELEMENTS POSITIFS :

51,6 % des mélanomes à “petit risque” sont encore en vie cinq ans après l'exérèse et leur tumeur.

85 % des mélanomes à “haut risque” sont morts à cette date.

Il nous a semblé intéressant de faire figurer, dans un tableau, la répartition des trois groupes pronostiques de COCHRAN, en fonction des trois types histogénétiques de CLARK et MIHM, en faisant apparaître le nombre de survivants par rapport au nombre de malades.

	SSM	NM	LMM
PRONOSTIC FAVORABLE	7/11	8/16	0/2
PRONOSTIC INCERTAIN	1/11	3/16	1/1
MAUVAIS PRONOSTIC	1/13	0/27	0/0

Tableau 19 : Survie à 5 ans en fonction du type histogénétique de CLARK et du pronostic de COCHRAN.

Un point de détail est à signaler : le survivant “SSM – mauvais pronostic” ne correspond pas au “SSM – niveau IV” survivant en récidence de CLARK et MIHM.

b) ETUDE DES DISCORDANCES :

Si l'on se réfère à la nomenclature de CLARK et MIHM, les “discordances” de COCHRAN se répartissent de la façon suivante :

– Parmi les “petit risque” morts (14 cas)

- 4 SSM
 - un niveau II
 - un niveau III
 - un niveau IV
 - un niveau V

- 8 NM - 2 niveaux III
 - 4 niveaux IV
 - 2 niveaux V

- 2 LMM - 2 niveaux IV

— Parmi les “haut risque” survivants (6 cas)

- 1 SSM - 1 niveau III
- 5 NM - 2 niveaux III
 - 2 niveaux IV
 - 1 niveau V.

L'utilisation simultanée des deux classifications permet de réduire les "discordances" mais ne les annule pas totalement.

C'est ainsi que, dans cette série, les "petits risques" de niveau IV et V doivent rejoindre le lot des mélanomes à "haut risque".

Lorsque les pronostics sont contradictoires, c'est le plus sombre qui doit être exprimé.

C - LA CLASSIFICATION DE HARDMEIER.

1/ SES AVANTAGES :

Ce sont les mêmes que ceux de la classification de COCHRAN puisqu'elle en dérive directement.

Le choix des coefficients nous a paru mieux adapté et mieux proportionné.

L'évaluation du degré de pigmentation de la tumeur semble un critère intéressant.

Dans leur revue générale, DARGENT et coll. (115) ont insisté sur la gravité des mélanomes achromiques (8 survivants à 5 ans sur 88 cas de mélanomes achromiques contre 61/19 pour les autres types). C'est un avis partagé par de nombreux auteurs (93, 145, 148, 167, 295, 314, 434, 460), mais nié par d'autres (MAC GOVERN, COCHRAN).

2/ SES INCONVENIENTS :

Bien que moins importante que chez COCHRAN, la disproportion entre le score clinique et le score histologique persiste.

Nous formulons les mêmes critiques que pour COCHRAN, à l'encontre de l'appréciation du niveau d'invasion en profondeur, des embols vasculaires, et de la valeur de la durée de l'anamnèse.

3/INTERPRETATION DES RESULTATS :

a) ETUDE DES ELEMENTS POSITIFS :

60 % des cas favorables sont encore en vie, 5 ans après l'intervention.

94 % des cas de pronostic sévère sont morts.

On peut, comme nous l'avons fait pour COCHRAN, tenter de préciser les corrélations qu'il existe entre les résultats obtenus avec la méthode de HARDMEIER et la classification de CLARK et MIHM.

	SSM	NM	LMM
PRONOSTIC FAVORABLE	8/15*	8/13	1/2
PRONOSTIC MOYEN	1/7	5/15*	0/1
MAUVAIS PRONOSTIC	0/13	3/31*	0/0

Tableau 20 : Nombre de survivants par rapport au nombre de cas en fonction du type histogénétique de CLARK et du pronostic d'HARDMEIER.

b) ANALYSE DES DISCORDANCES :

Elles sont au nombre de 16.

- 13 mélanomes malins dits de bon pronostic sont morts.
- 3 mélanomes malins agressifs sont encore en vie.

Ils se répartissent de la façon suivante lorsqu'on utilise la nomenclature de CLARK et MIHM.

- Pour les 13 premiers, morts malgré un pronostic favorable :
 - 7 SSM
 - 1 niveau II
 - 3 niveaux III
 - 2 niveaux IV
 - 1 niveau V
 - 1 LMM
 - 1 niveau IV
 - 5 NM
 - 3 niveaux III
 - 2 niveaux IV

– Quant aux trois survivants parmi les mélanomes présumés agressifs, ce sont :

- 3 NM - 2 niveaux III (dont un a récidivé)
- 1 niveau V.

La combinaison des deux classifications améliore, là encore, la précision du pronostic.

Avant d'aborder le problème de l'index mitotique et du type cellulaire, nous avons voulu montrer, dans un tableau, l'intérêt de combiner les niveaux d'invasion avec la classification de COCHRAN ou celle de HARDMEIER.

La marge d'erreurs irréductible par l'utilisation combinée de la classification de CLARK et MIHM, avec l'une ou l'autre des deux autres classifications apparaît en grisé : (tableau n° 21).

L'utilisation simultanée des niveaux de CLARK et MIHM et d'une de ces deux classifications devrait - dans tous les cas elles seront en désaccord -, faire nuancer la réponse pronostique.

CLASSIFICATION de CLARK		CLASSIFICATION de COCHRAN			CLASSIFICATION de HARDMEIER		
Type	Niveau	Petit risque	Risque moyen	Haut risque	Pronostic favorable	Pronostic moyen	Mauvais pronostic
NM	III	4/6	1/4	2/6	5/8	0/2	2/6
	IV	2/6	2/7	2/10	1/3	5/10	0/10
	V	2/4	0/5	1/11	2/2	0/3	1/15
SSM	II	2/3	/	/	1/2	1/1	/
	III	4/5	1/4	1/6	6/9	0/3	0/2
	IV	1/2	0/6	0/5	1/3	0/2	0/9
	V	0/1	0/1	0/2	0/1	0/1	0/2

Tableau 21 : Etude corrélatrice de la survie à 5 ans en fonction des trois classifications.

II

VALEUR PRONOSTIQUE DE L'INDEX MITOTIQUE ET DU TYPE CELLULAIRE

A - L'INDEX MITOTIQUE :

Ce critère peut paraître éminemment critiquable quant à sa fidélité. TEN SELDAM, en particulier, dans son intervention lors du colloque de SYDNEY a souligné la variabilité de ce facteur en fonction des traitements subis par la tumeur : chimiothérapie antimitotique systémique ou locale pré-opératoire, intervention plus ou moins longue ou traumatisante, délai avant la fixation, etc ...

Dans notre série (et ce pour les "première main"), les prélèvements sont toujours faits selon le même protocole et les résultats trouvés gardent toute leur valeur comparative.

Le calcul du nombre des mitoses sans oculaire intégrateur, comme le pratique COCHRAN et comme peut le pratiquer n'importe quel anatomo-pathologiste, donne, en pratique, toutes garanties quant à sa fidélité dès lors qu'il se limite à séparer les tumeurs qui possèdent moins de une mitose par champ, de celles qui en possèdent au moins une. Il est très hasardeux d'introduire une catégorie intermédiaire comme le fait LITTLE (290) – (moins d'une mitose par champs, mais plus de 1/5 champ).

L'expérience a prouvé que dans ce cas, des observateurs différents obtiennent des résultats différents.

LITTLE et MAC GOVERN ont proposé de classer l'activité mitotique en trois taux :

- le taux est *bas* lorsque la tumeur, examinée en totalité, ne possède que quelques mitoses : moins de une mitose pour 5 à 6 champs au fort grossissement (x 300).
- le taux est dit *moyen* lorsqu'on trouve moins de une mitose par champ, mais plus de 1 pour 5 à 6 champs.
- le taux est considéré comme *élevé* à partir de une mitose /champ.

Quoiqu'il en soit, *l'activité mitotique est un facteur pronostique de valeur lorsqu'elle est élevée : le risque d'évolution fatale dépasse 97 %.*

Les différences trouvées sont statistiquement très significatives.

La constatation d'un index mitotique élevé doit faire porter un pronostic des plus réservés.

Par contre, l'existence d'une activité mitotique faible n'est pas un gage de bon pronostic.

En effet, les chances de survies à 5 ans n'excèdent pas 40 % dans ces cas là. BEARDMORE (21) rapporte dans un article concernant les "facteurs aggravant le pronostic" que 1/3 des mélanomes malins cutanés fatals avaient un index mitotique bas.

Nous avons combiné l'évaluation de l'activité mitotique et les niveaux de CLARK et MIHM dans le tableau n° 22 .

		INDEX MITOTIQUE BAS		INDEX MITOTIQUE ELEVE	
		Nbre de cas	Survivants	Nbre de cas	Survivants
N M	III	11	5	5	1
	IV	12	6	11	/
	V	12	3	8	/
S S M	II	3	2	/	/
	III	13	6	1	/
	IV	8	1	6	/
	V	2	0	2	/

Tableau 22 : Survie en fonction de l'index mitotique et du niveau d'invasion.

Il existe une certaine corrélation entre la profondeur d'invasion et la fréquence des index mitotiques élevés.

B - LE TYPE CELLULAIRE :

De nombreux auteurs (19, 129, 148, 210, 471, 150, 315) avaient déjà signalé le meilleur pronostic des formes sarcomateuses. D'autres, comme BEARDMORE (21) et LEWIS (280) ont estimé que l'on ne pouvait pas tirer de conclusions à partir du type cellulaire.

Pour notre part, nous ne pouvons guère admettre la simple coïncidence de l'étonnante survie des mélanomes à cellules fusiformes. En outre les différences trouvées sont statistiquement très significatives.

Nous n'avons pas pu nous empêcher d'établir un parallèle entre ces constatations et un phénomène bien connu, rencontré dans les cultures cellulaires.

PARAF, dans ses cultures de cellules (il travaillait sur le plasmocytosarcome) a montré que la morphologie des cellules varie avec la qualité du milieu dans lequel on les fait pousser.

Les cellules prennent le type fusiforme lorsque les conditions de milieu sont mauvaise alors que leur morphologie est de type épithélial lorsque les conditions sont bonnes : ces deux états morphologiques étant *réversibles*.

Lorsque les cellules d'un mélanome rencontrent un organisme qui se défend et donc un milieu hostile à leur croissance, elles prendraient le type fusiforme.

Le caractère sarcomateux ne serait donc qu'une expression de la lutte hôte-tumeur à l'avantage de l'hôte.

L'hypothèse est un peu simpliste, mais elle est séduisante.

CLARK et MIHM ont signalé l'aspect très souvent fusiforme des cellules de la mélanose de DUBREUILH dégénérée (ou LMM) dont on connaît l'excellent pronostic. Ce phénomène obéit-il au même déterminisme ? La question reste posée.

A vrai dire, si le type sarcomateux est le témoin du caractère "benoît" d'un mélanome, on ne comprend pas très bien pourquoi le type mixte est souvent plus sévère que le type épithélial, alors que son pronostic devrait s'inscrire entre les deux autres.

Nous persistons à penser que le *caractère fusiforme des cellules d'un mélanome malin cutané doit nuancer le pronostic en y apportant une note d'optimisme mais ne doit pas modifier la thérapeutique prévue.*



III

LES APPLICATIONS THERAPEUTIQUES

Toutes ces classifications histo-pronostiques n'ont pas qu'un intérêt spéculatif. Leur principale raison d'être est leur rôle de guide thérapeutique.

Depuis que l'on traite les mélanomes, un problème de première importance n'est toujours pas résolu : *faut-il faire un curage ganglionnaire régional prophylactique systématique ?* Si non, quand le faire ?

Comme nous l'avons vu, le risque de colonisation ganglionnaire augmente avec la profondeur d'invasion de la tumeur primitive. (Dans les couches profondes du derme, les lymphatiques sont plus gros et plus nombreux et les embols plus faciles).

On pourrait aussi, avec BRESLOW, tenir compte de l'épaisseur de la tumeur pour mieux prévoir les récidives ganglionnaires.

L'attitude que nous avons adoptée au Centre Léon BERARD (COLON, DARGENT) est la suivante pour tous les mélanomes cutanés :

Exérèse large de la tumeur qui est confiée à l'anatomo-pathologiste dans les meilleurs délais. La pièce est coupée selon le protocole que nous avons exposé au chapitre diagnostic. Le diagnostic de mélanome malin est confirmé et la tumeur est classée en utilisant essentiellement la méthode de CLARK et MIHM et l'index mitotique.

La conduite thérapeutique devient alors la suivante :

- Pour tous les niveaux IV et V, quelque soit le type histogénétique (NM, SSM ou LMM) : curage systématique.
- Pour tous les niveaux II : pas de curage.
Si l'exérèse a été économique, on peut prévoir une irradiation locale complémentaire.
- Pour les niveaux III à index mitotique élevé : curage.
- Pour les niveaux III LMM : pas de curage.
- Quant aux niveaux III - SSM, la décision de l'opportunité du curage est confiée au chirurgien. Le curage est facultatif.

Nous avons résumé les indications du curage ganglionnaire prophylactique dans le tableau n° 23.

TYPES	NIVEAUX	CURAGE GANGLIONNAIRE PROPHYLACTIQUE
NM	III	+
	IV	++
	V	++
SSM	II	0
	III	Index mitotique bas 0+ Index mitotique élevé ++
	IV	++
	V	++
LMM	I - II	0
	III	0
	IV	++
	V	++

Tableau 23 : Indications du curage ganglionnaire prophylactique régional.

La classification de CLARK et MIHM est la seule qui, par son caractère de sélection, permet de moduler le traitement de façon rationnelle à un stade où le processus néoplasique est encore local.

Quant aux autres attitudes thérapeutiques : irradiation de tous types (Cobalt, Electrons, Radiothérapie conventionnelle) en post-opératoire, chimiothérapies antimitotiques, elles restent soumises aux habitudes de chacun. Leur efficacité est limitée et ceci d'autant plus qu'elles s'adressent souvent à des mélanomes en diffusion.

L'immunothérapie en est à ses tous premiers pas. Ses applications sont encore très limitées. Nombreux sont les auteurs (66, 107, 112, 207, 228, 291, 321, 355, 366, 446, 478) qui ont fondé de grands espoirs sur cette méthode.

IV

LA NOUVELLE CLASSIFICATION HISTOPRONOSTIQUE INTERNATIONALE

DES MELANOMES MALINS CUTANES (SYDNEY 1972).

A l'occasion du Congrès International sur le cancer, organisé par l'U.I.C.Cet de la VIIIème Conférence Internationale sur les cellules pigmentaires qui se sont déroulés à SYDNEY (Australie) en mars 1972, une table ronde d'anatomo-pathologistes s'est réunie les 10 et 11 mars, afin d'étudier les problèmes de nomenclature et de classification des mélanomes malins.

Ceci obéissait à un désir de standardisation des réponses histologiques dans le but d'obtenir des renseignements statistiques épidémiologiques valables.

A cette table ronde siégeaient :

W. CLARK et M. MIHM, A. COCHRAN, A. LEVENE, M. LEWIS, J. LITTLE, R. TEN, SEL-DAM R, ainsi qu'un petit groupe de "Pathologistes" australiens (J. BOOTH, J. HICKS, H. KRAMER, E. HARDY) sous la présidence de V. MAC GOVERN.

Le modérateur était G.W. MILTON.

Deux observateurs ont assisté aux débats : T. FITZPATRICK et M. LANE BROWN.

Un compte rendu détaillé des conclusions de ces travaux paraîtra prochainement, sous la responsabilité de V. MAC GOVERN et de M. MIHM.

Ayant eu le privilège de participer à ce colloque, nous avons pensé qu'il n'était pas inutile, ni prématuré, d'en donner ici un résumé.

Les conclusions de cette réunions nous ont prouvé que beaucoup de nos opinions étaient partagées par de nombreux anatomo-pathologistes, beaucoup plus chevronnés que nous.

A ce colloque, il a été décidé que chaque mélanome malin diagnostiqué devrait faire l'objet d'un rapport contenant les renseignements suivants :

I - RENSEIGNEMENTS MACROSCOPIQUES :

- 1) Sur coupes : — spécimen complet ou non
 - diamètre maximum
 - épaisseur (A. BRESLOW),
 - "cross section" avec les 3 catégories définies par J. LITTLE.
 - lésion plate ou irrégulière (épaisseur non mesurable),

- tumeur surélevée : en *plateau ou convexe* (épaisseur mesurable),
 tumeur *polypoïde*,
 – surface intacte ou ulcérée (en précisant si l'ulcération est supérieure ou inférieure à 6 mm, J.H. LITTLE).

2) Accessoirement sur le plan clinique :

- couleur dominante : brun, noir, rose,
 – teinte uniforme ou hétérogène.

II - RENSEIGNEMENTS MICROSCOPIQUES :

1) Définir le type histogénétique et le caractère invasif du mélanome :

(compte tenu de leur rareté, les naevi bleus malins et les naevi pileux géants dégénérés ont été volontairement passés sous silence).

Indépendamment de la présence ou de l'absence d'un naevus pré-existant, le mélanome malin cutané peut s'extérioriser selon trois modalités :

- soit mélanose de HUTCHINSON – DUBREUILH dégénérée (:LMM),
 – soit mélanome malin à croissance surtout horizontale : mélanome malin superficiel envahissant (: SSM),
 – soit, enfin, mélanome malin nodulaire à croissance surtout verticale (: NM).

Nous reproduisons, ici, le tableau des synonymes de MAC GOVERN, complété à ce colloque.

Tableau 24 : Nomenclature des mélanomes malins cutanés.

PHASE PRE-INVASIVE	PHASE INVASIVE
LENTIGO MALIGNA (LM) – HUTCHINSON'S MELANOTIC FRECKLE (HMF) – Mélanose de DUBREUILH – Melanotic Freckle MELANOME IN SITU 1) avec extension intra-épidermique latérale : – superficial spreading melanoma (SSM) – Pagetoïd melanoma – mélanome intra-épidermique 2) sans extension intra-épidermique latérale : On ne rencontre jamais de Nodular melanoma in situ.	LENTIGO MALIGNA MELANOMA (LMM) – Malignant melanoma Hutchinson's melanotic Freckle type (MM - HMF type) – mélanose de DUBREUILH dégénérée MELANOME MALIN INVASIF 1) avec composante intra-épidermique latérale : – superficial spreading melanoma (MM-SSM type) – mélanome malin à extension superficielle – mélanome malin avec composante in situ 2) sans composante intra-épidermique latérale : – nodular melanoma (NM) (MM - NM type).

On se trouve en présence de deux catégories de mélanomes :

- le mélanome **pré-invasif** ou intra-épidermique ou in situ,
- le mélanome **invasif** lorsque la basale est franchie,

et d'une... alternative histo-morphologique :

- la tumeur comporte une “**composante intra-épidermique latérale ou adjacente**”, c'est-à-dire une prolifération des mélanocytes dans l'épiderme à côté du massif tumoral proprement dit.
- ou elle n'en comporte pas.

Dans le premier cas, on va trouver :

- les mélanomes malins sur *HMF* (: LMM),
- les *SSM*
- un certain nombre de mélanomes superficiels *inclassables*.

Dans le second cas, on ne rencontre que les mélanomes nodulaires (NM).

La formule conseillée a été la suivante :

Mélanome malin, invasif (ou pré-invasif), avec (ou sans) composante intra-épidermique adjacente, de type “x” (NM, SSM, HMF ou inclassable).

2) L'activité mitotique

est évaluée sur 10 champs au fort grossissement (x 300) ou sur toute la préparation en cas de tumeur trop exigüe.

GRADE 1 : moins de 1 mitose / 5 champs

GRADE 2 : entre 1 mitose / 5 champs et 1 mitose / champ

GRADE 3 : 1 mitose / champ et plus.

3) Profondeur d'invasion :

Il faut utiliser les cinq niveaux de CLARK et MIHM.

4) Type cellulaire :

V. MAC GOVERN avait proposé un “grading cytologique” qui comportait cinq catégories cellules épithéloïdes, épithéloïdes “naevus like”, fuso-cellulaires, fuso-cellulaires “naevus like” et indéterminé.

La trop grande complexité de ce modèle a été une des principales causes de son abandon. Ce critère n'est donc pas inclus dans la classification.

5) Invasion vasculaire :

L'appréciation de l'invasion des vaisseaux lymphatiques ou sanguins a été jugée trop ardue et infidèle. Cependant, si l'invasion est patente, elle garde toute sa valeur et sera notée.

6) Le problème de la réaction inflammatoire :

Ce phénomène, avec l'essor des études immunologiques, est en complète révision. Beaucoup d'auteurs et, en particulier, CLARK et Coll., THOMPSON (454), ont un programme de recherche en cours dans ce domaine. En attendant des conclusions valables, on peut continuer à classer l'inflammation péri-tumorale en trois catégories : absente, discontinue, dense, en précisant ou non sa nature lymphocytaire, plasmocytaire, mixte.

7) Pigmentation :

Tous les Pathologistes présents se sont accordés pour ne pas attribuer de signification pronostique à la présence de pigment ou à son absence dans la tumeur, étant donné la juxtaposition habituelle de cellules pigmentées et achromiques. Le caractère de gravité attribué aux tumeurs achromiques tient moins à l'agressivité de ce type de tumeur, qu'à son diagnostic souvent tardif, après des thérapeutiques variées aux fortunes diverses.

8) Le problème de la régression spontanée :

Ce phénomène n'est pas habituel. Il faut en tenir compte.

Ce sont, les LMM (mélanose de DUBREUILH dégénérée) qui présentent le plus souvent ce type d'évolution, en règle dans des zones limitées. N'affectant en général qu'une partie de la tumeur, mais parfois la totalité, le front de régression progresse à la manière du halo du naevus de SUTTON. Mais ici, la zone de dépigmentation peut s'étendre soit en périphérie de la tumeur, soit en son sein.

La régression complète du mélanome laisse persister une tache dépigmentée, témoin précieux d'une tumeur mélanique antécédente.

En résumé, chaque nouveau cas de mélanome malin, *devrait* faire l'objet d'un "rapport histologique" univoque en 7 points :

1/ *Diagnostic* : mélanome malin (invasif)

2/ *"Cross section"* : — plat ou irrégulier (1)
— plateau ou convexe (2)
— polypoïde (3).

3/ *Ulcération*

4/ *Type histogénétique* : — MM avec composante épidermique latérale
HMF type (1)
SSM type (2)
inclassable (3)
— MM sans composante épidermique latérale NM (4).

5/ *Invasion des vaisseaux* : — lymphatiques
— sanguins.

6/ *Activité mitotique* : — moins de 1 mitose / 5 champs
— plus de 1 mitose / 5 champs, moins de 1 mitose / champ
— 1 mitose / champ et plus.

- 7/ *Niveaux d'invasion* :
- I - Intra-épidermique
 - II - Invasion du derme papillaire
 - III- Comblement du derme papillaire
 - IV- Invasion du derme réticulaire
 - V - Invasion de la graisse sous-cutanée.

Telles ont été les conclusions de ce colloque.

C'est en quelque sorte la consécration officielle de la classification de CLARK et MIHM. Elle devient la seule référence officielle internationale. Ne pas l'utiliser c'est refuser d'aller dans le sens de l'Histoire.



V

LES AUTRES ELEMENTS PRONOSTIQUES
Place de l'HISTOPRONOSTIC

Pour apprécier le pronostic du mélanome on dispose, à côté de ces classifications histo-pronostiques, de toute une série de critères et d'examen dont nous rapporterons les plus courants et les plus récents.

C'est ainsi que nous citerons :

- les facteurs cliniques classiques,
- certains examens para-cliniques, dans un but de préciser l'extension du néoplasme, avec plus particulièrement :
 - la thermographie cutanée,
 - le dosage de l'hémopexine sérique,
 - les techniques d'immuno-fluorescence
 - et l'exploration de l'immunité des malades.
- et l'apport de la microscopie électronique.

A - LES FACTEURS CLINIQUES :

Les travaux consacrés à l'étude de ces facteurs sont très nombreux.

Nous serons très bref dans ce chapitre. Les références de base peuvent se limiter à GLICENSTEIN J. (193), BODENHAM D.C. (55, 56) PETERSEN N.C. (386), MAILLARD G.F. (314) DARGENT M. (115), OLSEN G. (381). Journées Nationales de Dermatologie - BESANCON 1966.

1) LE SEXE :

DARGENT et Coll. (115), PETERSEN et Coll. (386), MEHNERT et HEARD (324), MAILLARD (314) et de nombreux autres auteurs estiment que le pronostic est meilleur dans le sexe féminin.

GLICENSTEIN (193) a insisté sur la gravité à court terme des mélanomes de l'homme, le pourcentage des décès s'équilibrant pour les cas de "plus de 5 ans". COCHRAN (103, 105), HARDMEIER (210, 211), BODENHAM (55, 56), BEARDMORE (20, 21) ont constaté la plus grande fréquence des mélanomes malins dans le sexe féminin et leur gravité moindre dans ces cas.

Nous souscrivons aux constatations de GLICENSTEIN :

Le pronostic à court terme des mélanomes chez l'homme est défavorable. Au delà de 5 ans, les chances de survie sont égales dans les deux sexes. (26 % dans notre série).

2) L'AGE :

Pour DARGENT (115), GLICENSTEIN (193), le facteur âge est peu important. GLICENSTEIN note la gravité du mélanome malin chez la jeune femme, fait que nous n'avons pas retrouvé dans notre série.

SPITALIER et AMALRIC (434) signalent la gravité des mélanomes de la 4-5ème décade par rapport à ceux du vieillard. BEARDMORE trouve deux pics de mortalité : 40-50 ans, avec une moyenne à 54 ans.

L'âge ne paraît pas un facteur primordial.

3) LE SIEGE :

On a beaucoup insisté sur les **bonnes** et les **mauvaises localisations**.

On peut remarquer, comme MAILLARD (314) que les mélanomes des régions visibles de l'économie cutanée sont plus vite reconnus et plus vite traités.

En outre, le rôle de l'*exposition au soleil* (22, 153, 197, 262, 264, 345, 463, 490) a été admis comme facteur déclenchant de certains mélanomes malins (mélanoses de DUBREUILH essentiellement). Dans ces cas, le pronostic est moins sévère.

Les "mauvaises localisations" sont classiquement :

le cuir chevelu, le cou, le tronc, la racine des membres. (103, 193, 211, 314).

Les "bonnes localisations" sont la face et la jambe.

4) INFLUENCE DES LIONS PRE-EXISTANTES :

Les mélanomes malins d'emblée et les naevi dégénérés ont un pronostic semblable pour GLICENSTEIN (193), COCHRAN (103, 105), HARDMEIER (210, 211), CLARK (98, 328).

Pour DARGENT (115) qui distingue les naevi congénitaux dégénérés, les mélanomes acquis malins d'emblée et les mélanomes évoluant en deux temps (parmi lesquels on trouve les mélanoses de DUBREUILH), les deux premiers groupes sont de très mauvais pronostic à court terme.

Le pronostic des mélanomes malins sur mélanose de HUTCHINSON-DUBREUILH est considérée par tous, comme le plus favorable.

5) ROLE DU TRAUMATISME :

Il paraît négligeable, lorsqu'il intervient en peau saine. Mais la blessure ou les micro-traumatismes répétés d'un naevus pré-existant est de très fâcheux pronostic.

Le caractère ulcéré de la tumeur qu'il soit traumatique ou spontané, est un facteur de haute gravité. Beaucoup d'auteurs ont insisté sur ce point : ALLEN (5, 6, 7), BODENHAM (56), COCHRAN (103, 105), MEHNERT et HEARD (324), TOMKINS (458), VOGLER (477), WILLIAMS (489), BEARDMORE (21), LITTLE (290).

J. LITTLE a même proposé de mesurer le diamètre de l'ulcération : l'évolution serait toujours redoutable à partir de 6mm.

6) INFLUENCE DE L'ENVAHISSEMENT GANGLIONNAIRE :

Qu'il s'agisse d'adénopathies présentes lors du premier examen ou d'adénopathies survenues précocément en cours d'évolution (la première année), le **pronostic est catastrophique** (113, 115, 180, 193, 194, 211, 314, 472).

7) GROSSESSE et MELANOME :

Lorsque le mélanome malin apparaît pendant la grossesse, le pronostic est fatal. (115, 193, 361, 433, 486).

Il ne semble pas que les grossesses survenant après exérèse d'un mélanome malin augmentent les risques de récurrences.

8) LA DUREE DE L'ANAMNESE :

La connaissance de l'ancienneté des symptômes avant le traitement est de valeur diversement appréciée.

Pour GLICENSTEIN (193), une anamnèse courte est de mauvais pronostic : elle exprime une évolutivité plus grande.

Pour COCHRAN et HARDMEIER (103, 105, 210, 211), l'anamnèse longue (supérieure à 2 ans pour le premier, supérieure à 6 mois pour le second) est plus péjorative parce que l'on s'attaque alors à une tumeur plus évoluée.

MAILLARD (314) ne trouve pas de différences significatives entre ses quatre groupes (anamnèse inférieure à 6 mois, inférieure à un an, inférieure à deux ans et supérieure à deux ans).

Plus que la durée de l'anamnèse, il semble intéressant d'apprécier le caractère évolutif ou quiescent de la tumeur qui donne une idée de la **dynamique** du phénomène, mais la part de subjectivité est importante.

On peut également s'interroger sur la qualité de cette anamnèse :

certaines signes d'appels, comme le prurit sont très fréquents et précoces, mais ils n'ont pas la valeur d'alarme d'une hémorragie. MILTON (335) a longuement étudié ces problèmes.

9) LA TAILLE DE LA TUMEUR :

Classiquement, avec les tumeurs de plus de 2 cms de diamètre, l'avenir est compromis.

Une remarque s'impose : les mélanoses de DUBREUILH qui occupent, en général, une surface cutanée assez importante sont à ranger dans une catégorie à part, sauf si l'on se borne à mesurer le diamètre des éléments macroscopiquement dégénérés.

En conclusion, les éléments cliniques du pronostic les moins discutables sont :

— **Pour un mauvais pronostic :**

- le sexe masculin
- les localisations à haut risque : cuir chevelu, tronc, racine des membres.
- l'ulcération
- la taille de la tumeur supérieure à 2 cm
- la découverte d'adénopathies.

— *Pour un bon pronostic :*

- le sexe féminin
- les localisations à la face ou à la jambe
- la notion de mélanose de DUBREUILH antécédente
- la petite taille de la tumeur.

B - LES ELEMENTS PARA-CLINIQUES :

Nous n'insisterons pas sur le caractère péjoratif d'une mélanurie rare et tardive, ni sur les nombreuses méthodes diagnostiques, maintenant bien connues, qui permettent un bilan d'extension précis :

- lymphographie (116, 204)
les cas positifs sont d'un grand intérêt. Certains l'accusent de favoriser la dissémination du néoplasme.
- rétention de substances radio-actives : P₃₂, C₁₄, S₃₅, Iodoquine à l' I₁₃₁ (35, 36, 47, 48, 196, 352, 413, 414, 452) et cartographie.
- méthodes biochimiques variées : activité tyrosinase et antityrosinase, dosages enzymatiques divers, métabolites de la dopa (58, 79, 80, 240, 406).

Au Centre Léon BERARD, trois méthodes sont utilisées de façon courante :

- la thermographie,
- le dosage de l'hémopexine sérique,
- les explorations immunologiques.

1) APPORT DE LA THERMOGRAPHIE :

Depuis les travaux de VENKEI, GROS (470, 211), HESSLER et MAILLARD (219, 312, 313) on sait que les tumeurs mélaniques malignes s'accompagnent d'une hyperthermie de l'ordre de 1 ° C. et plus.

Les techniques thermographiques sont actuellement bien codifiées.

La découverte d'une *hyperthermie* au niveau d'une tumeur cutanée n'est pas toujours synonyme de mélanome malin, puisque ce phénomène peut s'observer également dans les cas de folliculite sous-naevique, de certains kystes sébacés et d'angiomes.

Son absence ne signifie pas, non plus, qu'il n'y a pas de mélanome. En effet, dans de très rares cas (moins de 5 % dans les travaux lyonnais - 116), la tumeur peut être isotherme et donner de faux négatifs.

Mais, dans la majorité des cas, la mise en évidence d'un écart thermique égal ou supérieur à un degré C. entre deux régions homologues, chez un même individu, permet d'orienter ou de confirmer le diagnostic de mélanome malin.

L'intérêt de la thermographie réside surtout dans son aptitude à préciser l'*extension* du mélanome et donc, son évolution : les futurs nodules de résurgences, encore invisibles, les ganglions, non palpables, en cours de colonisation, apparaissent comme autant de points chauds à l'intérieur de la silhouette corporelle donnée par les clichés pris à partir d'un oscilloscope à mémoire.

La thermographie *préalable à l'exérèse* de la tumeur primitive permet de préciser le caractère circonscrit de l'affection, ou, dans les cas avec foyers satellites infra-cliniques, de fixer l'importance du geste chirurgical.

Son caractère non traumatisant et reproductible en fait un excellent moyen de surveillance

2) LE DOSAGE DE L'HEMOPEXINE SÉRIQUE :

Cette technique mise au point à LYON (Y. MANUEL, J.J. BOURGOIN [65, 68, 70]) a démontré sa valeur pronostique.

L'hémopexine est une glyco-protéine qui migre avec les β - glyco-protéines. Son taux est très faible dans le sérum des sujets sains, des sujets porteurs de tumeurs malignes non mélaniques et chez les malades dont le mélanome est peu évolutif.

Lorsque le mélanome est très évolutif, ce taux devient très élevé.

Le taux moyen normal étant de 100, les variations limites de la normale admises sont de 80 à 120 (les résultats peuvent, depuis peu, être également donnés en mg avec, pour limites, 80 et 100 mg).

L'expérience que nous avons de cette méthode a montré que :

- 1/ *le taux d'hémopexine n'est pas constant chez un malade porteur de Mélanome malin : il semble varier en fonction de l'état évolutif et de l'effet des thérapeutiques qu'on lui oppose*
- 2/ *ce taux est généralement élevé dans le mélanome malin (taux moyen : 134) mais il peut être dans les limites de la normale (taux moyen : 105) dans les mélanomes malins peu évolutifs*
Il est franchement élevé dans les cas de mélanomes très évolutifs en phase de diffusion (taux moyen : 163). Le caractère pigmenté ou achromique de la tumeur n'intervient pas
- 3/ *L'ascension du taux d'Hémopexine au moment de la flambée évolutive de la tumeur fait actuellement rechercher la nature de la corrélation qui pourrait l'unir à la disparition des anticorps circulants contemporaine de cette phase.*

A notre avis, ce dosage de l'hémopexine sérique trouve sa place dans la surveillance des mélanomes malins opérés dont l'histo-pronostic annonce un avenir menacé.

3) APPORTS DE L'IMMUNOLOGIE DANS LES MELANOMES MALINS :

(46, 66, 69, 71, 72, 83, 84, 107, 111, 133, 156, 159, 162, 163, 183, 207, 208, 213, 214, 215, 229, 250, 291, 321, 322, 354, 355, 356, 364, 366, 367, 368, 369, 372, 383, 388, 389, 390, 421, 441, 446, 476, 478, 494).

a/ L'IMMUNOFLUORESCENCE DANS LE MELANOME :

LEWIS (278, 283, 284, 285, 286, 287) a démontré la présence d'*anticorps circulants spécifiques* dans le sérum de malades porteurs de mélanomes malins au stade loco-régional (grade 1 et 2 : stades I et II — TNM).

Ces anticorps disparaissent du sérum à la phase de dissémination métastatique (grade 3 : stade III — TNM), sans doute par blocage. Ces anticorps circulants sont mis en évidence par *Immunofluorescence indirecte*.

D'autres travaux (66, 67, 69, 71, 72, 111, 133, 183, 354, 364, 368, 372, 388, 389) sont venus étayer ces faits.

Actuellement, on admet (BOURGOIN-66) que les anticorps circulant sont dirigés contre deux grands groupes d'antigènes tumoraux :

- les antigènes cytoplasmiques,
- les antigènes de membranes.

Les cellules du mélanome malin contiennent : *un ou plusieurs antigènes cytoplasmiques spécifiques de tumeur*, que l'on ne trouve pas dans les naevi bénins.

et des antigènes de membrane, tous possé-

deraient des anticorps croisés de malade à malade :

- *les antigènes de membrane* s'apparentent à ceux des transplantations et correspondent certainement à la classe des *antigènes de Transplantation Associés aux Tumeurs* (T.A.T.A.) de G. KLEIN (245). Ils sont retrouvés de façon inconstante par les divers auteurs qui emploient des techniques plus ou moins "traumatisantes" pour les membranes, d'où les divergences quant aux conclusions sur la spécificité tumorale et l'antigénécité croisée ou non de ces antigènes.

- *les antigènes cytoplasmiques*, néo-antigènes élaborés par la cellule tumorale, sont reconnus par tous comme antigènes spécifiques de la tumeur, avec anticorps croisés de malade à malade. La présence de ces anticorps circulants est un *argument diagnostique* en faveur du mélanome malin (les sérums témoins d'individus sains ou de malades ne portant pas de mélanome malin ne réagissent pas contre les cellules mélaniques). Cet antigène a un intérêt diagnostique indéniable : *on ne connaît pas de faux positif*. Par contre, il existe des faux négatifs puisqu'il n'est pas constant.

Les techniques d'immunofluorescence (IF) qui mettent en évidence les anticorps circulants ont ainsi deux indications :

- le **diagnostic** : leur présence dans le sérum affirme le mélanome malin,
- le **pronostic** : par l'étude du taux de ces anticorps.

Par ailleurs, des expériences récentes (BOURGOIN et Coll. - 72) ont permis de mettre en évidence par immunofluorescence, *des immunoglobulines à la surface des cellules tumorales des mélanomes malins humains au stade de dissémination métastatique*. Ces anticorps, absents sur les cellules au stade loco-régional, sont retrouvés, à ce stade, par I.F. indirecte en système autologue, dans le sérum des malades. Peut être s'agit-il d'anticorps bloquants ?

b/ EXPLORATIONS DE L'ETAT IMMUNITAIRE DES MALADES PORTEURS DE MELANOME :

L'exploration de la "*susceptibilité immunologique*" des malades porteurs de tumeurs malignes a été défendue par certains auteurs (EILBER et MORTON - 156, IKONOPISOV -229). L'appréciation de l'état des défenses immunitaires de l'organisme par exploration de l'immunité humorale ou surtout cellulaire in vivo et in vitro, paraît un bon moyen de cerner le pronostic.

En pratique, on dispose surtout des tests d'hypersensibilité retardée (HSR) le choix des antigènes d'a bord limité à la Tuberculine et à la Candidine s'est enrichi de deux allergènes chimiques : le D.N.C.B. (Dinitrochlorobenzène) et le D.N.F.B. (Dinitrofluorobenzène) plus fidèles semble-t-il. En pratique on n'utilise que le D.N.C.B.

Tous les sujets, porteurs de tumeurs malignes, qui ne peuvent pas s'immuniser activement contre cet allergène sont condamnés à plus ou moins brève échéance ; mais, l'inverse n'est pas vrai : tous ceux qui réagissent favorablement n'ont pas obligatoirement un avenir serein.

On a voulu également utiliser ces tests d'H.S.R. pour tenter de prévoir les chances de succès d'une immunothérapie future. J.L. AMIEL émet des doutes quant à la valeur de ces tests d'H.S.R. pour orienter la thérapeutique.

Des tests d'H.S.R. franchement positifs ou même explosifs ne permettent pas d'augurer avec certitude, une réponse favorable aux thérapeutiques immunologiques spécifiques ou non.

C - L'APPORT DE LA MICROSCOPIE ELECTRONIQUE :

L'examen ultra-structural des mélanomes malins est loin d'être entré dans la routine, mais il peut être précieux dans certains cas difficiles et ne doit pas être négligé.

L'éloignement d'un Centre pourvu d'une Unité de Microscopie électronique n'est pas un handicap puisque l'on peut *congeler* des fragments de tumeurs et, ainsi, les acheminer jusqu'au laboratoire chargé de la technique de fixation et d'inclusion.

Nous insisterons à nouveau sur l'intérêt d'orienter les prélèvements.

L'étude de l'ultra-structure d'une tumeur noire de la peau a deux indications essentielles :

1) Il s'agit d'une *tumeur mélanique suspecte* : on hésite entre un naevus jonctionnel très actif et un mélanome malin vrai.

Il faut rechercher les *anomalies des mélanomes* dont chacune n'est qu'un argument de présomption en faveur de la malignité, mais dont l'importance et la diffusion vont emporter la décision.

La microscopie électronique devient, ici, un *élément de diagnostic positif et par là, du pronostic*.

2) Il s'agit d'une *tumeur manifestement maligne, achromique* dont on soupçonne la nature mélanique.

La découverte de pré-mélanosomes et des vésicules denses permet le diagnostic.

La microscopie électronique intervient, ici, comme *élément du diagnostic différentiel*.

La microscopie électronique n'est cependant pas une panacée et, dans certains cas, il est difficile de tirer des conclusions absolues.

La dernière orientation de cet examen est née, avec les derniers travaux de CLARK et Coll. (101) : c'est l'individualisation des quatre types cellulaires de CLARK, étroitement dépendants du type histogénétique de la tumeur, et donc facteurs de pronostic.

L'histopronostic trouve, tout naturellement, sa place dans ce choix d'explorations diagnostiques et pronostiques qui permettent de le confirmer.

Nous ne saurions trop insister sur la nécessité absolue de confier à l'Anatomo-pathologiste *toute* tumeur noire de la peau dont l'exérèse aura, dans tous les cas, été faite au bistouri électrique. Ce prélèvement devra obligatoirement comporter une collerette de tissu sain. L'examen anatomo-pathologique ne dispense pas des autres explorations cliniques et para-cliniques, mais il reste l'élément le plus sûr, actuellement, du diagnostic et du pronostic.

• • •

CONCLUSIONS

- I - L'Histopronostic des Mélanomes Malins repose sur une connaissance approfondie de la Microscopie et de l'Histogénèse de ces Tumeurs.

Sur cette base, différentes Méthodes faisant parfois intervenir, à côté de l'examen microscopique, des données cliniques et évolutives, ont été proposées.

- II - 97 Mélanomes mains cutanés, avec un recul de 5 ans au moins, ont été recueillis au Centre Léon Bérard et ont été utilisés pour tester ces Méthodes d'Histopronostic.

- III- De ces exposés préliminaires et de l'étude critique qui a suivi nous pouvons retenir les faits suivants :

Les Méthodes Histopronostiques de COCHRAN, de HARDMEIER et de CLARK et MIHM, appliquées à notre matériel, se sont révélées assez simples à utiliser et de valeurs très voisines.

- 1 - La Classification de CLARK et MIHM repose sur la distinction purement histologique de trois types histogénétiques de Mélanomes Malins (mélanome nodulaire ou NM, mélanome superficiel ou SSM, mélanome sur Mélanose de HUTCHINSON-DUBREUILH ou LLM), avec, pour chacun, cinq niveaux d'invasion en profondeur.

Cette méthode est à la fois simple et fidèle :

31 % des malades ont été classés en niveau III : catégorie au pronostic incertain ;

80 % des Mélanomes restants (niveaux I, II, IV et V) ont eu une évolution conforme au pronostic porté. Les prévisions sont inexactes dans 20 % des cas.

L'étude de l'activité mitotique de la Tumeur et de son type cellulaire nous a paru constituer un excellent appoint pour nuancer le pronostic. C'est ainsi que, dans le Mélanome Nodulaire (NM) de niveaux III et surtout IV et V, le pronostic, classiquement sombre, doit être tempéré lorsque l'on est en présence d'une structure sarcomateuse assortie d'un index mitotique faible.

Cependant, dans ces cas, comme dans les SSM ou les LMM de niveaux IV et V, l'indication thérapeutique ne doit pas en être influencée : l'exérèse chirurgicale doit être radicale, complétée par un curage ganglionnaire régional.

Cette classification nous a semblée la plus précise et la plus rationnelle.

- 2 - Les Classifications de COCHRAN et de HARDMEIER ont fait la preuve de leur valeur, mais ont l'inconvénient de nécessiter l'emploi d'un barème qui fait intervenir des critères cliniques au côté des critères histologiques, avec des "scores" très inégaux.
 - a) Avec le "Pronostic Score sheet" de COCHRAN, le groupe des mélanomes à pronostic incertain a atteint 29 %.
 Parmi les mélanomes restants, le pronostic s'est révélé exact dans 71 % des cas. Le pourcentage d'erreurs est donc de 29 %.
 - b) Avec la classification de HARDMEIER, le lot des "incertitudes" a été d'environ 24 % et le pronostic s'est confirmé dans 78 % des autres cas.

Ces deux méthodes d'un emploi peut-être moins aisé que celle de CLARK et MIHM n'en sont pas moins très intéressantes et donnent d'ailleurs des résultats très comparables (la différence n'est statistiquement pas significative).

- 3 - La véritable indication de l'histopronostic ne peut s'adresser qu'à une tumeur mélanique primitive sans signe de diffusion apparente ; sinon, il ne devient qu'une "gymnastique intellectuelle" sans incidence pratique.
 A ce stade I TNM (NoMo), le traitement peut se limiter à une large excision locale, sans curage, pour les niveaux I et II, le curage restant conseillé dans les autres cas.
 La conférence de SYDNEY (Mars 1972) sur le mélanome malin a vu la consécration des travaux de CLARK et MIHM.
- 4 - Si le pronostic du mélanome malin dépend davantage de facteurs inhérents à la tumeur primitive que de la thérapeutique qu'on peut lui opposer, l'Histopronostic prend un intérêt certain et doit contribuer à mieux sélectionner les indications thérapeutiques : De lui va dépendre la décision d'un curage ganglionnaire prophylactique. Ainsi, s'il ne représente pas une méthode infaillible, son utilité ne peut être niée.

Il est possible que les investigations immunologiques, actuellement en plein essor, permettront un jour de mieux saisir le comportement du mélanome malin, et pourraient alors compléter utilement cet histopronostic.



Le Président de la Thèse :

Vu, le Directeur de l'U.E.R.
Alexis-Carrel,

J. FEROLDI

VU et permis d'imprimer
LYON, le 19 octobre 1972

C. GIROD

Le Premier Vice-Président
de l'Université, Président du Comité
de Coordination Médicale,

R. TOURAINE

RESUME

Ce travail comprend trois grands chapitres :

I - Le premier chapitre est une revue bibliographique consacrée :

- 1) aux nomenclatures des tumeurs mélaniques,
- 2) aux aspects morphologiques et au diagnostic de ces tumeurs,
- 3) à l'histogénèse du Mélanocyte, des Naevi et des Mélanomes malins,
- 4) et, enfin, à la présentation de l'étude analytique des diverses classifications histopronostiques à tester.

II - Le second chapitre aborde le travail proprement dit :

- * le matériel et les méthodes employés,
- * et les résultats obtenus à partir d'une série rétrospective de 97 observations.

III- Le troisième chapitre présente la discussion. Il fait l'étude critique des différents critères offerts et tente d'y apporter des aménagements, essaye de situer l'histopronostic dans l'arsenal des moyens d'investigation pronostique et, enfin, étudie les conséquences thérapeutiques.

Les conclusions rappellent l'intérêt pratique de l'histopronostic et la valeur très voisine des différentes méthodes actuelles et insistent sur le caractère plus rationnel de la classification de CLARK et MIHM.



Histogénèse :	
L'histoire ancienne du mélanome malin ou la naissance d'une terminologie	21
I - Histogénèse et biologie du mélanocyte	22
1) l'histogénèse du mélanocyte	
a) la théorie mésodermique	
b) la théorie épithéliale ectodermique	
c) la théorie neuro-ectodermique	
2) La biologie du mélanocyte	
a) morphologie	
b) distribution - physiologie	
c) destinée du mélanocyte	
d) mélanocyte et mélanogénèse	
II - Histogénèse des naevi	28
1) les théories épidermiques	
2) la théorie neuro-ectodermique de MASSON	
III- La genèse des Mélanomes malins	33
1) la théorie d'ALLEN et SPITZ	
2) la théorie de MASSON	
3) la position de G. OLSEN	
4) l'histogénèse des mélanomes malins selon MISHIMA	
5) les conceptions de CLARK et MIHM	
Les classifications histopronostiques – Présentation, étude analytique	43
I - La classification de COCHRAN	43
II - La classification de HARDMEIER	46
III- La classification de CLARK et MIHM	50
1) les trois types histogénétiques	
2) les cinq niveaux d'invasion.	
IV- La classification de MAC GOVERN	58
V - L'intérêt pronostique du type cellulaire	58
VI- Quelques critères annexes récents	58
CHAPITRE II – OBSERVATIONS PERSONNELLES	69
Matériel et méthodes	71
I - Matériel	
II - Méthodes	
Résultats	73
I - Analyse globale des 97 mélanomes malins cutanés	73
1) Sexe et Age	
2) Localisation	
3) Rôle des dimensions de la tumeur primitive.	

II - Résultats des diverses classifications histo-pronostiques dans la série de 97 cas	75
1) Classification de CLARK et MIHM	
a) Répartition des cas	
b) survie à 5 ans	
c) survie en fonction du type histogénétique et du niveau d'invasion	
d) Influence du type histogénétique et du niveau d'invasion sur le caractère adénogène de la tumeur.	
2) Classification de COCHRAN	
3) Classification de HARDMEIER	
4) Influence de l'index mitotique et du type cellulaire	
a) l'index mitotique	
b) le type cellulaire.	
CHAPITRE III – DISCUSSION	83
Avantages et inconvénients des diverses méthodes testées	89
I - La classification de CLARK et MIHM	89
1) Avantages	
2) Inconvénients	
3) Interprétation des résultats	
a) éléments positifs	
b) discordances	
c) problème des niveaux III	
II - La classification de COCHRAN	95
1) Avantages	
2) Inconvénients	
3) Interprétation des résultats	
a) éléments positifs	
b) discordances	
III- La classification de HARDMEIER	100
1) Avantages	
2) Inconvénients	
3) Interprétation des résultats	
a) éléments positifs	
b) discordances.	
Valeur pronostique de l'index mitotique et du type cellulaire	103
I - L'index mitotique	
II - Le type cellulaire	
Les applications thérapeutiques	107
La nouvelle classification histopronostique internationale des mélanomes malins cutanés (SYDNEY 1972)	109
I - Renseignements macroscopiques	
II - Renseignements microscopiques	

Les autres éléments pronostiques — Place de l'histopronostic	115
I - Les facteurs cliniques	115
1) Sexe	
2) Age	
3) Sièges	
4) Lésions pré-existantes.	
5) Traumatisme	
6) Envahissement ganglionnaire	
7) Grossesse	
8) Anamnèse	
9) Taille de la tumeur.	
II - Les éléments para-cliniques	118
1) Thermographie	
2) Dosage de l'hémopexine sérique	
3) Apports de l'immunologie dans les mélanomes malins	
a) immunofluorescence	
b) explorations de l'état immunitaire des malades.	
III- L'apport de la microscopie électronique	121
CONCLUSIONS	123
RESUME	127
BIBLIOGRAPHIE	133

• • •

BIBLIOGRAPHIE

Cette Bibliographie est nécessairement incomplète étant donné le nombre considérable de publications qui paraissent, chaque année, sur le Mélanome.

Nous avons fait figurer les auteurs, même très anciens, qui sont cités dans le texte, les articles — dits fondamentaux —, et une sélection parmi les publications les plus récentes.

Les ouvrages de base de ce travail, sont :

- l'Atlas de l'Institut de Pathologie des Forces Armées Américaines,
- la Monographie de G. OLSEN, 1966,
- le Compte-Rendu des Journées Nationales de Dermatologie — Besançon 3-5 juin 1966,
- l'Ouvrage "Structure et Contrôle du Mélanocyte". (SPRINGER VERLAG 1966),
- et les Manuels d'histo-pathologie cutanée de J. CIVATTE, et W. LEVER.



- 1 - **ACHTEN (G), SIMONART (J)**
Etude de 371 naevocarcinomes
BULL. SOC. FRANC. DERM. SYPH. 73 : 698 - 1966.
- 2 - **AFFLECK (DH)**
Melanomas.
AMER. J. CANCER 27 : 120 - 1936.
- 3 - **AGACHE (P)**
Données nouvelles sur les mélanomes bénins cutanés.
SEM. HOP. PARIS 19 : 1219 - 1971.
- 4 - **ALETTI (L), BOLOGNA (A), ROSSO (PO)**
Some morphological and clinical features of malignant melanomas of the skin.
MINERVA CHIR. 24 : 443 - 1969.
- 5 - **ALLEN (A.C)**
A reorientation on the histogenesis and clinical significance of cutaneous nevi and melanomas.
CANCER 2 : 28 - 1949.
- 6 - **ALLEN (A.C), SPITZ (S)**
Malignant melanoma. A clinicopathological Analysis of the criteria for diagnosis and prognosis.
CANCER 6 : 1 - 1953.
- 7 - **ALLEN (A.C), SPITZ (S)**
Histogenesis and clinicopathological correlation of nevi and malignant melanomas.
ARCH. DERM. 69 : 150 - 1954.
- 8 - **ALLEN (A.C)**
Juvenile melanomas.
ANN. N.Y. ACAD. SCI. 100 : 29 - 1963.
- 9 - **ANDRADE (R)**
Le mélanome malin : Y a-t-il une corrélation entre les caractères histologiques, et le pronostic ?
BULL. SOC. FRANC. DERM. SYPH. 73 : 647 - 1966.
- 10 - **ANDREWS (JC)**
Malignant melanoma in siblings
ARCH. DERM. 98 : 282 - 1968.

- 11 - **ARIEL (IM)**
Malignant melanoma : treatment by endolymphatic radio-isotopes.
INTERN. CANCER CONF. - SYDNEY - 1972 (à paraître).
- 12 - **ARRAZTOA (JE)**
Tumores melanicos y melanoma maligno.
REV. MED. CHILE 99 : 589 - 1971.
- 13 - **ATKINSON (L), HALLEY (JBW)**
The place of cytology in the diagnosis of skin tumours.
in : Melanoma and skin Cancer (Proc. of the Intern. Cancer Conf. SYDNEY – WH.
Mac CARTHY ed)
p. 193 - 201, 1972.
- 14 - **ATTIEN (JN), KHAFIF (RA)**
Melanotic tumors : Biology, Pathology and clinical features.
Ed. Springfield (C. Thomas Publisher) 1964.
- 15 - **BAILLY (C), COLON (J), NOEL (P), DARGENT (M),**
L'histopronostic des Mélanomes Malins - Etude critique des différentes classifications.
ANN. ANAT. PATH. (à paraître).
- 16 - **BAKER (HW)**
Spontaneous regression of Malignant Melanoma.
AMER. SURG. 30 : 825 - 1964.
- 17 - **BALLANTYNE (AJ)**
Malignant Melanoma of the skin of the Head and Neck. An Analysis 405 cases.
AMER. J. SURG. 120 : 425 - 1971.
- 18 - **BANZET (P), DE LA CAFFINIÈRE (JY), DUFOURMENTEL (C)**
A propos de 40 cas de tumeurs malignes traités par la chimiothérapie loco-régionale
et générale dans un service de chirurgie.
J. CHIR. (Paris) 97 : 321 - 1969.
- 19 - **BASSO RICCI (S), GUARINO (M)**
Studio istologico e clinico di 136 casi di melanoblastoma.
TUMORI 50 : 201 - 1964.
- 20 - **BEARDMORE (GL), DAVIS (NC), MAC LEOD (R), LITTLE (J), QUINN (RL),
BURRY (AF)**
Malignant melanoma in Queensland : a study of 219 deaths.
AUST. J. DERM. 10 : 158 - 1969.
- 21 - **BEARDMORE (GL), QUINN (RL), LITTLE (JH)**
Malignant melanoma in Queensland. Pathology of 105 fatal cutaneous melanomas.
PATHOLOGY 2 : 277 - 1970.

- 22 - **BEARDMORE (GL)**
The epidemiology of malignant melanoma in Australia
Melanoma and skin cancer (Proc. of the Intern. Cancer Conf. SYDNEY –
WH. MAC CARTHY ed)
p. 39 - 64, 1972.
- 23 - **BECKER (S.W)**
Benign epidermal neoplasms.
ARCH. DERM. SYPH. 26 : 838 - 1932.
- 24 - **BECKER (S.W)**
Melanotic meoplasm of the skin.
AMER. J. CANCER 22 : 17 - 1934.
- 25 - **BECKER (S.W)**
Origin and nature of pigmented nevi (schwannomas)
ARCH. DERM. SYPH. 30 : 779 - 1934.
- 26 - **BECKER (SW), PRAVER (LL), THATCHER (H)**
An improved (paraffin section) method for the dopa reaction.
ARCH. DERM. SYPH. 31 : 190 - 1935.
- 27 - **BECKER (S.W)**
Cutaneous melanoblasts as studied by the paraffin-dopa technique.
J. INVEST. DERM. 5 : 463 - 1942.
- 28 - **BECKER (S.W)**
The biology of Melanomas. Special Publication of the New York Academy of Science.
Vol 4 (Miner. R.W. ed) 1948.
- 29 - **BECKER (S.W)**
Diagnosis and treatment of pigmented nevi.
ARCH. DERM. SYPH. 60 : 44 - 1949.
- 30 - **BECKER (SW), FITZPATRICK (TB), MONTGOMERY (H)**
Human Melanogenesis : Cytology and Histology of pigment Cells (Melanodendrocytes)
ARCH. DERM. SYPH. 65 : 511 - 1952.
- 31 - **BECKER (S.W)**
Critical evaluation of the so called "junction nevus".
J. INVEST. DERM. 22 : 217 - 1954.
- 32 - **BECKER (S.W)**
Pitfalls in the Diagnosis and treatment of Melanoma.
ARCH. DERM. 69 : 11 - 1954.
- 33 - **BECKER (S.W), ZIMMERMAN (AA)**
Further studies on melanocytes and melanogenesis in Human Fetus and Newborn.
J. INVEST. DERM. 25 : 103 - 1955.

- 34 - **BECKER (S.W)**
Black lesions of the Skin.
CALIFORNIA MEDICINE 88 : 228 - 1958.
- 35 - **BEIERWALTES (WH), LIEBERMAN (LM), WARMAND (VM), COUNSELL (RE)**
Vizualizing human malignant melanoma and metastases : Use of chloroquine analog tagged with Iodine - 125.
J. AMER. MED. ASSOC. 206 : 97 - 1968.
- 36 - **BEIERWALTES (WH) et coll.**
Scintillation scanning of malignant melanomas with radio-iodinated quinoline derivatives.
J. LAB. AND CLIN. MED. 72 : 485 - 1968.
- 37 - **BELISARIO (JC)**
Malignant melanoblastomas : some usual and unusual aspect and vagaries.
AUST. J. DERM. 4 : 224 - 1966.
- 38 - **BILLINGHAM (RE), MEDAWAR (PB)**
Role of Dendritic Cells in the Infective Colour Transformation of Guinea-Pig skin.
NATURE 160 : 61 - 1947.
- 39 - **BILLINGHAM (RE), MEDAWAR (PB)**
"Infective" transformations of Cells.
BRIT. J. CANCER 2 : 126 - 1948.
- 40 - **BILLINGHAM (RE)**
Dendritic Cells
J. ANAT. 82 : 93 - 1948.
- 41 - **BILLINGHAM (RE)**
Dendritic Cells in Pigmented human skin.
J. ANAT. 83 : 109 - 1949.
- 42 - **BILLINGHAM (RE), MEDAWAR (PB)**
A Sudy of the Branched Cells of the Mammalian Epidermis with Special References to the Fate of their Division Products.
PHIL. TRANS. ROY. SOC. (London) 237 : 151 - 1953.
- 43 - **BILLINGHAM (RE), SILVERS (WK)**
Studies on the migratory behaviour of Melanocytes in Guinea-pig skin.
J. EXP. MED. 131 : 101 - 1970.
- 44 - **BIRBECK (MSC)**
Electron microscopy of Melanocytes.
BRIT. MED. BULL. 18 : 220 - 222 , 1962.
- 45 - **BLACHE (R), AUBERT (CH)**
Les métastases du mélanome malin : résultats de 45 vérifications anatomiques.
GAZ. MED. FRANC. 79 : 2915, 1972.

- 46 - **BLACK (MM), SPEER (FD)**
Immunology of Cancer.
SURG. GYNEC. OBST. 109 : 105, 1959.
- 47 - **BLANQUET (P), LE COULANT (P), TEXIER (L), TAMISIER (LM), MORETTI (JL), SAFI (N)**
Utilisation de l'iodoquine dans les mélanomes de la peau.
BULL. SOC. FRANC. DERM. SYPH. 77 : 6, 1970.
- 48 - **BLANQUET (P), LE COULANT (P), TEXIER (JML), TAMISIER (JM), MORETTI (JL), SAFI (N)**
Utilisation d'un nouveau vecteur iodé (iodoquine marquée) dans le diagnostic des naevocarcinomes.
BORDEAUX MED. 3 : 719, 1971.
- 49 - **BLINOVA (GA)**
Histogenetical peculiarities of malignant skin melanomas.
TUMORI 55 : 291-308, 1969.
- 50 - **BLINOVA (GA)**
Comparative Morphogenesis of Malignant skin Melanoma.
TUMORI 57 : 371-376, 1971.
- 51 - **BLOCH (B)**
Das Problem der Pigmentbildung in der Haut.
ARCH. F. DERM. u. SYPH 124 : 129, 1917.
- 52 - **BLOCH (B)**
Ueber benigne, nicht Naevoide Melanoepitheliome der Haut nebst Bernerkungen über das Wesen und die Genese der Dendritenzellen.
ARCH. F. DERM. u. SYPH. 153 : 20, 1927.
- 53 - **BLOCH (B)**
Das Pigment.
In Jadassohn (J) : Handbuch der Haut - und Geschlechtskrankheiten.
Berlin J. Springer, Bd. I, Tl. I, p. 434-541, 1927.
- 54 - **BLOCH (GE), HARTWELL (SN)**
Malignant melanoma : a study of 217 cases.
ANN. SURG. 154 : 74, 1961.
- 55 - **BODENHAM (DC)**
Malignant melanoma
BRIT. J. DERM. 80 : 190, 1968.
- 56 - **BODENHAM (DC)**
A Study of 650 observed malignant melanomas in the South-West region.
ANN. ROY. COLL. SURG. ENGL. 43 : 218, 1968.

- 57 - **BODENHAM (DC)**
Basic Principles of Surgery – Malignant Melanomas.
Melanoma and Skin Cancer (Proc. Of the Intern. Cancer Conf. SYDNEY –
WH Mac CARTHY ed)
p. 375-387, 1972.
- 58 - **BOHUON (C), COMOY (E), SANCHO (H)**
L'élimination urinaire des catabolites de la DOPA dans le mélanome malin.
REV. INST. PASTEUR – LYON 4 : 421, 1971.
- 59 - **BOLGERT (M), LE SOURD (M)**
A propos de 91 naevo-carcinomes traités depuis 1947.
Considérations sur la thérapeutique et le pronostic histologique.
BULL. SOC. FRANC. DERM. SYPH. 73 : 666, 1966.
- 60 - **BONNEAU (H), DURAND (MG), BONNEAU (HP), KLEISBAUER (JP)**
Les apports du mélanome du cheval à la biologie générale de ces tumeurs.
REV. INST. PASTEUR – LYON 4 : 409-1971.
- 61 - **BONNEAU (H), ROBERT-VAGUE (D), CESARINI (JP), BONNEAU (HP)**
Les données cyto-biologiques actuelles des mélanomes malins.
REV. CYTOL. CLIN. 4 : 9, 1971.
- 62 - **BONNET (P)**
La Mélanose et les Tumeurs mélaniques.
THESE MEDECINE (331 p.) LYON 1911.
- 63 - **BOULTER (PS)**
The relationship of lentigo maligna and invasive malignant melanoma
Intern. Cancer Conf. SYDNEY 1972 (à paraître).
- 64 - **BOURGOIN (JJ)**
Introduction au 1er colloque sur la Biologie du Mélanome malin – LYON 12 juin
1970.
REV. INST. PASTEUR – LYON 3 : 171, 1970.
- 65 - **BOURGOIN (JJ), MANUEL (Y), DARGENT (M), DEFONTAINES (MC)
SONNECK (JM).**
Hemopexine - Variations au cours de mélanomes malins.
REV. INST. PASTEUR LYON 3 : 231, 1970.
- 66 - **BOURGOIN (JJ)**
Introduction - Deuxième colloque international sur la Biologie du Mélanome malin
LYON 10 Juin 1971.
REV. INST. PASTEUR – LYON 4 : 249, 1971.
- 67 - **BOURGOIN (JJ), BOURGOIN (A)**
Antigènes cytoplasmiques des cellules mélaniques malignes humaines détectées par
immunofluorescence indirecte.
REV. INST. PASTEUR – LYON 4 : 317, 1971.

- 68 - **BOURGOIN (JJ)**
Immunologie du Mélanome malin.
ANN INST. PASTEUR 122 : 789, 1972.
- 69 - **BOURGOIN (JJ), MANUEL (Y), SONNECK (JM), DEFONTAINES (MC)**
L'hémopexine sérique et ses variations au cours des mélanomes malins humains.
REV. INST. PASTEUR - LYON 4 : 343, 1971.
- 70 - **BOURGOIN (JJ), MANUEL (Y), DESFONTAINES (MC), SONNECK (JM)**
Serum haemopexin in Human malignant melanomas.
Inter, Cancer Conf. SYDNEY 1972 (à paraître)
- 71 - **BOURGOIN (JJ), BOURGOIN (A)**
Cytoplasmic antigens in human malignant melanoma cells.
Intern. Cancer Conf. SYDNEY 1972 (à paraître)
- 72 - **BOURGOIN (JJ)**
Détection par immuno-fluorescence d'immuno-globulines sur la membrane de cellules de Mélanomes malins humains en phase de dissémination.
C.R. ACAD. SCI. 1972 (à paraître).
- 73 - **BOURLOND (A)**
Multiple juvenile Melanome. Klinische Beobachtungen mit Histologischer und Elektromikroskopischer Untersuchung.
HAUTARTZ 22 : 144, 1971.
- 74 - **BOWDEN (L)**
Spontaneous regression of malignant melanoma.
CONGRESSUS INTERNATIONALIS DERMATOLOGIAE. XIIIème Munich, 983-985, 1967.
- 75 - **BREATHNACH (AS), WYLLIE (LM)**
Electron microscopy of melanocytes and Langerhans cells in human fetal epidermis at fourteen weeks.
J. INVEST. DERM. 44 : 51, 1965
- 76 - **BREHM (G), SEEBERGER (KE)**
Waermestahlungsmessungen ueber Hauttumoren.
ARCH. KLIN. EXP. DERM. 238 : 217, 1970.
- 77 - **BRESLOW (A)**
Thickness, cross sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma.
ANN. SURG. 172 : 902, 1970.
- 78 - **BUREAU (Y), BARRIERE (H), BUREAU (B), LITOUX (P)**
Etude critique d'une cinquantaine d'observations personnelles de mélanomes malins.
BULL. SOC. FRANC. DERM. SYPH. 73 : 772, 1966.

- 79 - **BURNETT (B), SEZLER (H)**
Multiple formes of tyrosinase from human melanoma.
J. INVEST. DERM. 52 : 199, 1969.
- 80 - **BURNETT (JB), LANE-BROWN (MM)**
Melanoma Detection by measurement of serum Tyrosinase.
Intern. Cancer Conf. SYDNEY 1972 (à paraître).
- 81 - **CALAS (E), BONNEAU (H), CESARINI (JP)**
Quelques réflexions à propos de l'ultrastructure du mélanocyte et des tumeurs noires de la peau.
BULL. SOC. FRANC. DERM. SYPH. 73 : 688, 1966.
- 82 - **CAPUTO (A), CAVALIERE (R), MORICCA (G), ROSSI-FARELLI (A)**
Hyperthermic regional perfusion alone and associated with conventionnal therapies in the treatment of reccurent Melanoma of the Limbs.
Intern. Cancer Conf. - SYDNEY - 1972 (à paraître).
- 83 - **CARRAZ (M), BOURGOIN (JJ), VEYSSEYRE (C), GERARD (JP), SASSARD (M)**
Action lymphotoxique de serums anti-lymphocytes humains et animaux sur des lymphocytes de malades porteurs de mélanomes malins.
REV. INST. PASTEUR - LYON 3 : 237, 1970.
- 84 - **CARRAZ (M), BOURGOIN (JJ), VEYSSEYRE (C), FROBERT (Y)**
Etude de certains facteurs de l'immunité non spécifique chez des malades porteurs de mélanomes malins.
REV. INST. PASTEUR - LYON 4 : 361, 1971.
- 85 - **CASCINELLI (N), TABER (R), BALZARIN (G), PREDA (F), VERONESI (U)**
Treatment of cutaneous and subcutaneous metastases from malignant melanoma with BCG and DNCB.
Intern. Cancer Conf. - SYDNEY - 1972 (à paraître).
- 86 - **CASTELAIN (G), CASTELAIN (C)**
Cytodiagnostic extemporané et cytopronostic des tumeurs pigmentées de la peau.
PRESSE MED. 68 : 1210, 1960.
- 87 - **CESARINI (JP)**
Contribution à l'étude ultrastructurale des tumeurs noires de la peau.
THESE MARSEILLE (94 p. dactyl.) 1968.
- 88 - **CESARINI (JP), BONNEAU (H), CALAS (E)**
Le halo-naevus (naevus de Sutton) - Etude structurale.
BULL. SOC. FRANC. DERM. SYPH. 95 : 505, 1968.
- 89 - **CESARINI (JP)**
Mélanomes malins : acquisitions récentes ultrastructurales.
REV. INST. PASTEUR - LYON 3 : 281, 1970.

- 90 - **CESARINI (JP)**
Recent Advances in the Ultrastructure of Malignant Melanoma.
REV. EUROP. ETUD. CLIN. BIOL. 16 : 316, 1971.
- 91 - **CESARINI (JP), CLARK (WH)**
Four variations of cytoplasmic fine structure associated with amelanotic melanoma.
Intern. Cancer Conf. - SYDNEY - 1972 (à paraître).
- 92 - **CESARINI (JP), HEGGELER (B), CLARK (WH)**
Histologic and fine Structural Studies of the Host cellular immune response to malignant melanoma of Superficial Spreading type.
Intern. Cancer Conf. - SYDNEY - 1972 (à paraître).
- 93 - **CIVATTE (J)**
Histologie cutanée. IN : Tumeurs du système pigmentaire.
FLAMMARION — PARIS — p. 249-264, 1967.
- 94 - **CLARK (RL), MAC DONALD (EJ)**
The natural history of Melanoma in man, in :
Proceeding of the Third Conference on the Biology of Normal and Atypical Cell Growth.
NEW YORK — Academic Press — 139 p. 1953.
- 95 - **CLARK (WH), WATSON (MC), WATSON (BEM)**
Two kinds of "clear" cells in the human epidermis.
AMER. J. PATH. 39 : 333, 1961.
- 96 - **CLARK (WH)**
A classification of malignant melanoma in man correlated with histogenesis and biologic Behavior.
Advances In Biology of Skin. Vol 8.
The Pigmentary System Ed by W. MONTAGNA — F. Hu London, Pergamon Press Ltd. 1967.
- 97 - **CLARK (WH), MIHM (MC)**
Lentigo maligna and lentigo maligna melanoma.
AMER. J. PATH. 55 : 39, 1969.
- 98 - **CLARK (WH), FROM (L), BERNARDINO (EA), MIHM (MC)**
The Histogenesis and biologic Behavior of primary Human Malignant Melanoma of the Skin
CANCER RES. 29 : 705, 1969.
- 99 - **CLARK (WH), BRETTON (R)**
Four kinds of melanocytes seen in electron micrographs of primary human malignant Melanomas.
FEDERATION PROCEEDING 29, 758 Abs. 1970.

- 100 - **CLARK (WH), MIHM (MC)**
Moles and Malignant Melanoma.
Dermatology in General Medicine - Ed by WH CLARK et al.
New York - Mc Graw Hill Book Company 1971.
- 101 - **CLARK (WH), HEGGELER (B), BRETTON (R)**
Electron microscope observations of human cutaneous melanomas correlated with their biologic Behaviour.
Melanoma and Skin Cancer, (Proc. of the Intern. Cancer Conf. - SYDNEY - Wh CARTHY ed) p. 121-141, 1972.
- 102 - **CLARK (WH), BRETTON (RA)**
A comparative fine structural study of Melanogenesis in normal human epidermal melanocytes and in certain human malignant melanoma cells.
The Skin (International Academy of Pathology Monograph) Ed. by EB HELWIG - Baltimore WILLIAMS and WILKINS Company (in Press).
- 103 - **COCHRAN (AJ)**
Method of assessing prognosis in patients with malignant melanoma.
LANCET 2 : 1062, 1968.
- 104 - **COCHRAN (AJ)**
Malignant Melanoma. A review of 10 years experience in Glasgow — Scotland.
CANCER 23 : 1190, 1969.
- 105 - **COCHRAN (AJ)**
Histology and prognosis of malignant Melanoma.
J. PATH. 97 : 459, 1969.
- 106 - **COCHRAN (AJ)**
A quantitative study of epidermal melanocytes in the Skin around tumours.
ABSTRACTS — The VII International Pigment Cell Conference — SEATTLE : 6 1969.
- 107 - **COCHRAN (AJ), JEHN (UW), GOTHOSKAR (B)**
Cell mediated immunity to Malignant Melanoma
INTERN. CANCER CONF. — SYDNEY — 1972 (à paraître).
- 108 - **COCHRAN (AJ), COCHRAN (K. McM)**
Naevi of Childhood
INTERN. CANCER CONF. — SYDNEY — 1972 (à paraître).
- 109 - **COLON (J), BAILLY (C), NOEL (P), DARGENT (M)**
Prognosis of Malignant Melanoma in function of its Clinical and Microscopic Aspects.
Clinical Study of proposed Classifications.
INTERN. CANCER CONF. — SYDNEY — 1972 (à paraître).

- 110 - **COUPERUS (M), RUCKER (R.C.)**
Histopathologic Diagnosis of Malignant Melanoma.
ARCH. DERM. SYPH. 70 : 199, 1954.
- 111 - **COX (IS), ROMSDAHL (MM)**
Immunoglobulins associated with human Malignant Melanoma Tumours.
INTER. CANCER CONF. — SYDNEY — 1972 (à paraître).
- 112 - **CURRIE (GA), LEJEUNE (F), HAMILTON—FAIRLEY (G)**
The effect of auto-immunization with irradiated tumour cells on specific lymphocyte cytotoxicity in patients with malignant Melanoma.
BRIT. MED. J. 2 : 305, 1971.
- 113 - **DARGENT (M)**
Valeur des interventions chirurgicales larges dans le traitement des mélanomes cutanés malins adénogènes.
J. ELECT. RAD. FRANC. 37 : 272, 1956.
- 114 - **DARGENT (M), COLON (J), MAYER (M), MOYNE (C), ESTIGARRIBIA (A)**
Perspectives offertes par la chimiothérapie intra-artérielle dans le traitement des mélanomes cutanés malins.
MEM. ACAD. CHIR. 93 : 679, 1967.
- 115 - **DARGENT (M), COLON (J), ESTIGARRIBIA (A)**
Réflexions à propos de 371 mélanoblastomes malins cutanés et orificiels.
Facteurs de pronostic.
ANN. CHIR. 24 : 151, 1970.
- 116 - **DARGENT (M), BOURGOIN (JJ), COLON (J), LAHNECHE (B)**
Thermographic and X-Ray trials in the Diagnosis of Malignant Melanomas.
INTERN. CANCER CONF. — SYDNEY — 1972, XH. Mac CARTHY ed)
p. 203-221, 1972.
- 117 - **DARIER (J)**
Tumeurs et nevi.
In : Nouvelle pratique de Dermatologie — MASSON & Cie — Paris : 6 : 441, 1902.
- 118 - **DARIER (J)**
Le mélanome malin mésenchymateux ou mélano-sarcome.
BULL. ASSOC. FRANC. p. L'ETUDE DU CANCER 14 : 221, 1925.
- 119 - **DAS GUPTA (T), BRASFIELD (R)**
Metastatic Melanoma — a clinicopathological Study.
CANCER 17 : 1323, 1964.
- 120 - **DAVIS (NC), HERRON (JJ), Mac LEOD (GR)**
Malignant melanoma in Queensland. Analysis of 400 skin lesions
LANCET 2 : 407, 1966.

- 121 - **DAVIS (NC)**
Elective Lymph Node Dissection — Yes or No ?
INTER. CANCER CONF. — SYDNEY — WH Mac CARTHY ed — p. 407-416
SYDNEY 1972.
- 122 - **DAVIS (J), PACK (GT), HIGGINS (GK)**
Melanotic Freckle of Hutchinson.
AMER. J. SURG. 113 : 457, 1967.
- 123 - **DAWSON (JW)**
The Melanomata ; their Morphology and Histogenesis.
EDINB. MED. J. 32 : 501, 1925.
- 124 - **DE COSSE (JJ), MAC NEER (G)**
Superficial melanoma.
ARCH. SURG. 99 : 531, 1969.
- 125 - **DEGOS (R)**
Naevocarcinomes — Mélanomes malins.
DERMATOLOGIE — Flammarion (ed. Paris) p. 865-871, 1960.
- 126 - **DEGOS (R)**
Naevi — Naevi naevocellulaires.
DERMATOLOGIE — (Flammarion ed. Paris) p. 753-560, 1964.
- 127 - **DEGOS (R)**
Les naevocarcinomes.
REV. PRAT. (Paris) 15 : 1047, 1965.
- 128 - **DEGOS (R)**
Synthèse. Conclusions sur les mélanomes malins aux journées nationales de Dermatologie.
BESANCON 1966.
BULL. SOC. FRANC. DERM. SYPH. 73 : 812, 1966.
- 129 - **DELACRETAZ (J)**
Pronostic et traitement des Mélanomes.
BULL. SOC. FRANC. DERM. SYPH. 73 : 641, 1966.
- 130 - **DELACRETAZ (J)**
Tumeurs cutanées et tumeurs des orifices.
MED. et HYG. 803 : 1344, 1967.
- 131 - **DELACRETAZ (J)**
Mélanome juvénile à évolution maligne (Mélanome de Spitz).
DERMATOLOGICA (Suisse) 139 : 79, 1969.
- 132 - **DELLA PORTA (G), MUHLBOCK (O)**
Structure and control of the Melanocyte.
Springer-Verlag ed. BERLIN 371 p. - 1966.

- 133 - DELLA PORTA (G), BALZARINI (GP), CANEVARI (S), CASCINELLI (N), COLNACHI (MI), FOSSATI (G), OREFICE (S), PREDA (F), VERONESI (U), Immune response to Malignant Melanoma in Man.
REV. INST. PASTEUR — Lyon 4 : 329, 1971.
- 134 - DE SANTI (G), SANCHO (H), LACOUR (J), PRADE (M), WEIL (S)
Etude pronostique et résultats éloignés du traitement d'une série de 160 Mélanomes Malins cutanés de siège cervico-facial.
BULL. CANCER 57 : 433, 1970.
- 135 - DROCHMANS (P)
Etude au microscope électronique du mécanisme de la pigmentation mélanique.
ARCH. BELG. DERM. SYPH. 16, 947, 1960.
- 136 - DROCHMANS (P)
Electron Microscope studies of Epidermal Melanocytes and the fine Structure of Melanin granuls.
J. BIOPHYS. BIOCHEM. CYTOL. 8, 165, 1960.
- 137 - DROCHMANS (P)
Etude au microscope électronique du mécanisme de la pigmentation mélanique : la distribution des grains de mélanine aux cellules malpighiennes.
PATH. BIOL. (SEM. HOP) 9, 947., 1961.
- 138 - DROCHMANS (P)
Melanin granules : their fine structure, formation and degradation in normal and pathological tissues.
INTERN. REV. OF EXP. PATH. 2, 357, 1963.
- 139 - DROCHMANS (P)
The fine structure of melanin granules (the earlymaturated compound forms)
In : Structure and Control of the Melanocyte. Ed. by G. DELLA PORTA & O. MUHLBOCK.
Springer Verlag ed Berlin, p. 90-95, 1966.
- 140 - DUBREUILH (MW)
Lentigo malin des vieillards.
ANN. DERM. SYPH. 5 : 1092 , 1892.
- 141 - DUBREUILH (MW)
De la mélanose circonscrite pré-cancéreuse.
ANN. DERM. SYPH. 3 : 129, 1912.
- 142 - DUCHON (J), BOROVANSKY (J), HACH (P)
Chemical composition of ten Kinds of Various Melanosomes.
INTERN. CANCER CONF. — SYDNEY 1972 — (à paraître).
- 143 - DUFOURMENTEL (C), MOULY (R), GLICENSTEIN (J)
A propos de 341 mélanomes malins cutanés.
MED. ACAD. CHIR. 93 : 410, 1067.

- 144 - **DUFOURMENTEL (C), MOULY (R), GLICENSTEIN (J).**
A propos de 400 mélanomes malins cutanés.
CONGRESSUS INTERNATIONALIS DERMATOLOGIAE. XIIIème MUNICH,
946-947, 1967.
- 145 - **DUPERRAT (B)**
Les mélanomes.
PRECIS DE DERMATOLOGIE – MASSON ed. Paris, 793-816, 1959.
- 146 - **DUPERRAT (B)**
Etude anatomo-clinique des naevi mélaniques cutanés de l'adulte.
ANN. CHIR. PLAST. (SEM. HOP.) 7 : 79, 1962.
- 147 - **DUPERRAT (B)**
La mélanose circonscrite pré-cancéreuse de DUBREUILH
ANN. DERM. SYPH. 89 : 319, 1962.
- 148 - **DUPERRAT (B)**
Anatomie pathologique des mélanoses.
Journées nationales de Dermatologie et de Vénérologie. Besançon 3-5 juin 1966.
BULL. SOC. FRANC. DERM. SYPH. 73 : 563, 1966.
- 149 - **DUPONT (A)**
Mélanomes malins.
E.M.C. DERMATOLOGIE – T. II – 5 : 12766 A₁₀ - 1968.
- 150 - **ECHEVARRIA (R), ACKERMAN (LV)**
Spindle and Epithelioid cell nevi on the adult. Clinicopathologic report of 26 cases.
CANCER 20 : 175, 1967.
- 151 - **EDITORIAL**
Malignant melanoma.
BRIT. MED. J. 2 : 129, 1967.
- 152 - **EDITORIAL**
Hereditary malignant melanoma.
BRIT. MED. J. 3 : 191, 1967.
- 153 - **EDITORIAL**
Sunlight and Melanomas.
LANCET I : 172, 1971.
- 154 - **EDWARDS (JM)**
Endolymphatic therapy for Malignant Melanoma.
In : Melanoma and Skin Cancer (Proc. of the Intern. Cancer Conf. SYDNEY –
WH. Mac CARTHY ed) p. 425, 1972.
- 155 - **EHRMAN (S)**
Untersuchungen über die Physiologie und Pathologie des Hautpigmentes.
ARCH. F. DERM. u. SYPH. 17 : 507, 1885.

- 156 - **EILBER (FR), MORTON (DL)**
Cutaneous Anergy and prognosis following cancer surgery.
SURG. FORUM 10 : 116, 1969.
- 157 - **EPSTEIN (E), BRAGG (K), LINDEN (G)**
Biopsy and prognosis of malignant melanoma.
J. AMER. MED. ASS. 208 : 1369, 1969.
- 158 - **EPSTEIN (E)**
Effect of biopsy on the Prognosis of Melanoma
J. SURG. ONCOL. 3 251, 1971.
- 159 - **EVANS (R), ALEXANDER (P)**
Coopération of immune lymphoid cells with macrophages in tumour immunity
NATURE 228 : 620, 1970.
- 160 - **EVERSON (TC)**
Spontaneous regression of cancer.
ANN. N. Y. ACAD. SCI. 114 : 721, 1964.
- 161 - **EVERSON (TC), COLE (WH)**
Spontaneous regression of cancer.
(W.B. SAUNDERS Co. Philadelphia / London) 1966.
- 162 - **FALCK (B), JACOBSON (S), OLIVECRONA (H), RORSMAN (H)**
Spécific fluorescence in pigmented nevi and malignant melanomas.
In : The Swedish Cancer Society. Year Book 1963-1965 (Almqvist & Wiksell ed.)
Uppsala 1966. p. 95-98.
- 163 - **FASS (L), HERBERMAN (RB), ZIEGLER (JL), KIRYABWIRE (JWM)**
Cutaneous hypersensitivity reactions to autologous extracts of malignant melanoma cells.
LANCET i : 116, 1970.
- 164 - **FAUCON (M), GUILLAUD-BOURGEOIS (M), DARGENT (M)**
Confrontations cyto-histologiques dans le diagnostic des tumeurs mélaniques
A propos de 60 observations.
BULL. SOC. FRANC. DERM. SYPH. 73 : 732, 1966.
- 165 - **FAUCON (M), NOEL (P), DARGENT (M)**
A propos de la cytologie des mélanomes malins.
REV. INST. PASTEUR - Lyon 4 : 383, 1971.
- 166 - **FAUVET (J), ROUJEAU (J), PIET (R)**
Les guérisons et régressions spontanées des cancers.
REV. PRAT. (PARIS) 14 : 2177, 1964.
- 167 - **FEROLDI (J)**
Anatomie pathologique des mélanomes malins.
Colloque sur la Biologie du Mélanome Malin - Lyon 12 JUIN 1970.
REV. INST. PASTEUR - Lyon 3 : 253, 1970.

- 168 - **FISCH (J), SMITH (EB), CAMBY (JP)**
Malignant melanoma in childhood.
SURG. 59 : 309, 1966.
- 169 - **FISCHER (R)**
Le mélanome de Spitz.
THESE Paris (58 p) 1968
- 170 - **FITZPATRICK (TB), LERNER (AB), CALKINS (E), SUMMERSON (WH)**
Mammalian Tyrosinase. Melanin information by ultraviolet Irradiation.
ARCH. DERM. SYPH. 59 : 620, 1949.
- 171 - **FITZPATRICK (TB), BECKER (SW), LERNER (AB), MONTGOMERY (H)**
Tyrosinase in Human Skin : Demonstration of its Presence and its Role in Human Melanin Formation.
SCIENCE 112 : 223, 1950.
- 172 - **FITZPATRICK (TB)**
Human Melanogenesis : the Tyrosinase Reaction in Pigment cell Neoplasms with Particular Reference to Malignant Melanoma.
ARCH. DERM. SYPH. 65 : 379, 1952.
- 173 - **FITZPATRICK (TB), LERNER (AB)**
Terminology of Pigment cells.
SCIENCE : 117, 1953.
- 174 - **FITZPATRICK (TB), LERNER (AB)**
Pigment and Pigment tumors. Biochemical basis of Human Melanin Pigmentation
ARCH. DERM. SYPH. 69 : 133, 1954.
- 175 - **FITZPATRICK (TB), KUKITA (A)**
A histochemic Autoradiographic Method of demonstration of Tyrosinase in human Melanocytes,
Nevi and Malignant Melanomas.
J. INVEST. DERM. 26 : 173, 1956.
- 176 - **FITZPATRICK (TB), SZABO (G)**
The melanocytes : cytology and cyto-chemistry.
J. INVEST. DERM. 32 : 197, 1959
- 177 - **FITZPATRICK (TB), SEIJI (M), Mc GUGAN (AD)**
Melanin pigmentation.
NEW ENGL. J. MED. 265 : 328, 1961.
- 178 - **FITZPATRICK (TB), BREATHNACH (A)**
Das epidermal Melanin-einheit-system.
DERM WSCHR. 147 : 481, 1963.

- 179 - **FITZPATRICK (TB), CLARK (WH)**
Problems on the diagnosis of malignant Melanoma.
In : Tumors of the Skin p. 169
Chicago — Yearbook Medical Publishers, 1964.
- 180 - **FORTNER (JG), BOOHER (R), PACK (GT)**
Results of groin dissection for malignant melanoma in 220 patients.
SURG. 55 : 485, 1964.
- 181 - **FORTNER (JG), DAS GUPTA (T), Mc NEER (G)**
Primary malignant melanoma on the trunk. An analysis of 194 cases.
ANN. SURG. 161 : 161, 1965.
- 182 - **FORTNER (JG), MAC LEAN (B), MULCARE (RJ)**
Treatment of recurrent malignant Melanoma.
In : Mélanoma and skin Cancer (Proc. of the Intern. Cancer Conf. SYDNEY — WH. Mac CARTHY ed.) p. 453-460 — SYDNEY 1972.
- 183 - **FOSSATI (G), COLNAGHI (MI), DELLA PORTA (G), CASCINELLI (N), VERONESI (U)**
Cellular and Humoral Immunity against Human Malignant Melanoma
INT. J. CANCER 8 : 344, 1971.
- 184 - **FRASER (DG), BULL (JG), DUNPHY (JE)**
Malignant Melanoma and co-existing Malignant Neoplasms.
AMER. J. SURG. 122 : 169, 1971.
- 185 - **FRENK (E)**
Biologie de la Pigmentation.
MED. HYG. 29 : 1488, 1971.
- 186 - **FRENK (E)**
Pathologie de la pigmentation
MED. HYG. 29 : 1490, 1971.
- 187 - **GARELLY (E)**
Cytodiagnostic des tumeurs cutanées.
REV. CYTOL. CLIN. 2 : 28, 1969.
- 188 - **GARTMAN (H)**
Besteht ein histologischer Unterschied zwischen der problastomatösen Melanose und dem "activated junction al nevus".
HAUTARZT 13 : 507, 1962.
- 189 - **GAZZOLO (L), PRUNIERAS (M)**
Melanin granules in keratinocytes in vitro.
J. INVEST. DERM. 51 : 186, 1968.

- 190 - **GAZZOLO (L), PRUNIERAS (M)**
Melanin granules and mitochondria in keratinocytes in vitro. An electron microscope study.
REV. INST. PASTEUR – Lyon 4 : 393, 1971.
- 191 - **GELLIN (GA), KOPF (AW), GARFINKEL (L)**
Malignant melanoma. A controlled study of possibly associated factors.
ARCH. DERM. 99 : 43, 1969.
- 192 - **GENIAUX (MM)**
Diagnostic clinique et histologique des “tumeurs noires” de la peau.
BORDEAUX MED. 3 : 709, 1971.
- 193 - **GLIGENSTEIN (J)**
Les naevocarcinomes cutanés. A propos de 341 cas. Etude clinique et thérapeutique.
THESE Paris 1966 (105 p.).
- 194 - **GOLDSMITH (HS), SHAH (JP), KIN (DH)**
Prognostic significance of lymph node dissection in the treatment of malignant melanoma.
CANCER 26 : 606, 1970.
- 195 - **GOLOMB (FM)**
Treatment of recurrent Melanoma – CHEMOTHERAPY
In : Melanoma and Skin Cancer (Proc. of the Intern. Cancer Conf. SYDNEY – WH Mac CARTHY ed.) SYDNEY – p. 497-502, 1972.
- 196 - **GONGORA (R), GONGORA (S), MAGDELENAT (H), DURAND (JC)**
Etude de la fixation des dérivés de la Quinoléine dans les Mélanomes Malins.
REV. INST. PASTEUR – Lyon 4 : 449, 1971.
- 197 - **GORDON (DC), SYLVERSTONE (H), SMITH (BA)**
The epidemiology of skin Cancer in Australia.
In : Melanoma and Skin Cancer (Proc. of the Intern. Cancer Conf. SYDNEY – WH. Mac CARTHY ed.) SYDNEY – p. 23-37, 1972.
- 198 - **GRAFTON (WD), WILLIS (GW)**
The problem of superficial malignant melanoma
J. LA MED. SOC. 121 : 185, 1969.
- 199 - **GRIMAUD (JA), GERARD (JP), BOURGOIN (JJ)**
Etude ultrastructurale des mélanomes malins.
C. MED. LYON 47 : 3251, 1971.
- 200 - **GRIMMER (H)**
Histological review. II. Malignant melanoma superimposed upon Dubreuilh's circumscribed preblastomatous melanosis, with regional metastasis.
Z. HAUT. GESCHL. KR. 43 : 170, 1968.

- 201 - **GRINSPAN (D), ABULAFIA (J), BOZZA (NO)**
Mélаномas cutaneos.
MEDICINA CUTANEA 5 : 449, 1969.
- 202 - **GROS (CH), BASSET (A), ALT (J), et VROUSOS (C)**
La thermographie des tumeurs cutanées.
BULL. SOC. FR. DERM. SYPH. 73 : 726, 1966.
- 203 - **GROSSMAN (IW), RIGAUD (A)**
A pseudoacinar arrangement in a malignant melanoma : an unusual histopathologic pattern.
AMER. J. CLIN. PATH. 53 : 425, 1970.
- 204 - **GUMPORT (SL), HARRIS (MN)**
Rationale Indications and end results of Regional Node Dissections for Melanoma.
INTERN. CANCER CONF. SYDNEY 1972 (à paraître)
- 205 - **GURTOVOY (IY)**
Diagnosis of melanoma of the skin.
LIN. MED. (Mosk) 47 : 45, 1969.
- 206 - **HADIDA (E), PAYAG (J)**
Mélаномes malins.
J. AGREGES 4 : 65, 1971.
- 207 - **HALL (JG)**
Effectors mechanisms in immunity.
LANCET I : 25, 1969.
- 208 - **HAMILTON FAIRLEY (G)**
Immunity in malignant disease in man.
BRIT. MED. J. 2 : 467, 1969.
- 209 - **HARDMEIER (T), NUSSBAUMER (U), KOTNIK (G)**
Zur prognostischen Bedeutung histologischer Kriterien beim Malignen Melanom.
VIRCHOWS ARCH. PATH. ANAT. 345 : 23, 1968.
- 210 - **HARDMEIER (T)**
Das maligne Melanom : Histologische Befunde und deren Berteutung für die Prognosestellung.
SCHWEIZ. MED. WSCHR. 100, 967, 1970.
- 211 - **HARDMEIER (T)**
Le pronostic du mélanome malin en fonction de son image anatomo-pathologique.
Colloque sur la Biologie du Mélanome Malin — Lyon 12 JUIN 1970.
REV. INST. PASTEUR — Lyon 3 : 303, 1970.

- 212 - **HARTWEILL (SW), ANDERSON (R), HAZARD (JB)**
SSM — Clinicopathologic correlation.
PLAST. RECONSTR. SURG. **46** : 425, 1970.
- 213 - **HELLSTRÖM (I), HELLSTRÖM (KE), PIERCE (GE), YANG (JPS)**
Cellular and humoral immunity to different types of human neoplasms.
NATURE **220** : 1352, 1968.
- 214 - **HELLSTRÖM (I), HELLSTRÖM (KE), SJÖGREN (HO), WARNER (GA)**
Demonstration of cell-mediated immunity to human neoplasms of various histological types.
INT. J. CANCER **7** : 1, 1971.
- 215 - **HELLSTRÖM (I), SJÖGREN (HO), WARNER (G), HELLSTRÖM (KE)**
Blocking of cell-mediated tumour immunity by sera from patients with growing neoplasms.
INT. J. CANCER **7** : 226, 1971.
- 216 - **HELWIG (EB)**
Malignant melanoma of skin in man.
J. NAT. CANCER INST. **10** : 287, 1962.
- 217 - **HENDRIX (RC)**
Unusual survival pattern of patients with metastatic melanoma.
CANCER **24** : 574, 1969.
- 218 - **HERZBERG (JJ)**
Diagnostic histologique des mélanomes.
CONGRES INTERNATIONAL DE DERMATOLOGIE — Munich XIII p. 933-936, 1967.
- 219 - **HESSLER (CH), MAILLARD (GF)**
Apport de la thermographie dans le diagnostic et le traitement du mélanome malin.
SCHW. MED. WSCHR. **100** : 972, 1970.
- 220 - **HEWER (TF)**
Malignant melanoma in coloured races ; the role of trauma in its causation.
J. PATH. BACT. **41** : 473, 1935.
- 221 - **HIRST (E), MAC CARTHY (S), BALE (P)**
Frozen section diagnosis of cutaneous malignancy.
In : Melanoma and skin Cancer (Proc. of the Intern. Cancer Conf. SYDNEY — WH. Mac CARTHY ed.) SYDNEY p. 185-192, 1972.
- 222 - **HURIEZ (CI), LAGACHE (G) et coll.**
Les naevocarcinomes au début : Problèmes posés par son diagnostic et son traitement.
ANN. CHIR. PLAST. (SEM. HOP.) **7** : 135, 1962.

- 223 - **HURIEZ (CI), LAGACHE (G), SOOTS (G), AGACHE (P), LEPPERRE (B)**
Pronostic et traitement des naevocarcinomes.
BULL. SOC. FRANC. DERM. SYPH. 73 : 624, 1966.
- 224 - **HURIEZ (CI)**
Considérations pronostiques et thérapeutiques à propos de 70 naevo-carcinomes.
BULL. ACAD. NAT. MED. 151 : 481, 1967.
ou : LA VIE MED. 48 : 863, 1967.
- 225 - **HURIEZ (CI), AGACHE (P), BOMBART (M)**
Conduite à tenir devant une naevus pigmentaire bénin ou suspect.
LILLE MED. 13 : 1284, 1969.
- 226 - **HUTCHINSON (J)**
Senile Freckles
ARCH. SURG. 3 : 318, 1892.
- 227 - **HUTCHINSON (J)**
Lentigo melanosis.
ARCH. SURG. 5 : 252, 1894.
- 228 - **IKONOPISOV (RL), LEWIS (MG), HUNTER-GRAIG (ID), BODENHAM (DC)
PHILLIPS (TM), COOLING (CI), PROCTOR (J), HAMILTON-FAIRLEY (G),
ALEXANDER (P)**
Autoimmunization with irradiated tumour cells in human malignant melanoma.
BRIT. MED. J. 2 : 752, 1970.
- 229 - **IKONOPISOV (RL)**
Immunodiagnostic approach to malignant melanoma in man.
REV. INST. PASTEUR -- Lyon 4 : 321, 1971.
- 230 - **IKONOPISOV (R)**
Morphologic Pattern of Spontaneously regressing Malignant Melanoma in Relation
to Host Immune Reactions.
INTERN. CANCER CONF. -- SYDNEY 1972 (à paraître).
- 231 - **IKONOPISOV (RL)**
Non biopsy diagnosis in malignant melanoma.
in : Melanoma and Skin Cancer (Proc. of the Intern. Cancer Conf. SYDNEY --
WH. Mac CARTHY ed.)
SYDNEY p. 223-231, 1972.
- 232 - **JACKSON (R)**
Lentigo maligna and malignant melanoma.
CANAD. MED. ASS. J. 95 : 846, 1966.
- 233 - **JACKSON (R)**
Origine et développement du mélanome malin de la peau.
CANAD. MED. ASS. J. 99 : 1, 1968.

- 234 - **JAEGER (H)**
Tumeurs mélaniques de la peau : diagnostic, pronostic, traitement.
ONCOLOGIA 6 : 66, 1953.
- 235 - **JAMES (AG), MAC NEER (G) et coll.**
Malignant melanoma.
J.A.M.A. 49 : 52, 1961.
- 236 - **JARDAK (H)**
Le sort de malades avec précancérose mélanique et mélanome traités dans les
20 dernières années à la polyclinique dermatologique de la ville de Zurich.
DERMATOLOGICA (SUISSE) 139 : 92, 1969.
- 237 - **JARRETT (A), RILEY (PA)**
Esterase activity in dendritic cells.
BRIT. J. DERM. 75 : 79, 1963.
- 238 - **JOHNSON (RE)**
Host resistance in malignant melanoma of the skin.
MISSOURI MED. 60 : 1115, 1963.
- 239 - **JONES (WM), WILLIAMS (WJ), ROBERTS (MM), DAVIES (K)**
Malignant melanoma of the skin : prognostic value of clinical features and the
role of treatment in 111 cases.
BRIT. J. CANCER 22 : 436, 1968.
- 240 - **KAESER (H), TUERLER (K)**
Le métabolisme de la DOPA dans le mélanome malin.
REV. INST. PASTEUR — Lyon 3 : (3) 245, 1970.
- 241 - **KATZENELLENBOGEN (I), SANDBANK(M)**
Malignant melanoma in twins.
ARCH. DERM. 94 : 331.
- 242 - **KENNEDY (BJ), ZELICKSON (AS)**
Melanoma in a Albino.
J.A.M.A. 186 : 839, 1963.
- 243 - **KIRSCH (N)**
Malignant melanome developping in a tattoo.
ARCH. DERM. 99 : 596, 1969.
- 244 - **KLEEMANN (W)**
Zur morphologie der Melanome metastasen und deren prognostische Bedeutung.
ARCH. KLIN. EXP. DERM. 239, 138, 1970.
- 245 - **KLEIN (G)**
Immunological studies on the Human Tumour. Dilemmas of the Experimentalist.
1972. The Nature of Leukemia (Intern. Cancer Conf. SYDNEY (PC VINCENT ed)
p. 299-312.

- 246 - **KLINGMUELLER (G), SCHMOECKEL (C)**
 Frei im Cytoplasma Liegende melanin — synthetisierende Membrananordnungen beim Malignen Melanoma.
 ARCH. DERM. FORSCH 241, 115, 1971.
- 247 - **KÖLLIKER (?)**
 Ueber die Entstehung des Pigmentes.
 ZEITSCHR. F. WISSEN. ZOOL. 45 : 713, 1887 (Ref. par DAWSON 1925).
- 248 - **KORTING (GW), ERICH (JB)**
 Multiple primäre und familiäres Melanom.
 Z. HAUT UND GESCHL Kr. 44 : 87, 1969.
- 249 - **KRAGH (LV), ERICH (JB)**
 Malignant melanoma of the head and neck.
 ANN. SURG. 151 : 91, 1960.
- 250 - **KREMENTZ (ET), GOODWIN (DP), SAMUELS (MS), HORNUNG (MO), BENES (EN)**
 Immunologic approaches in the Management of Malignant Melanoma.
 In : Melanoma and Skin Cancer (Proc. of the Intern. Cancer Conf. SYDNEY — WH. Mac CARTHY ed.) p. 473-495 SYDNEY 1972.
- 251 - **KWITTEN (J), NEGRI (L)**
 Malignant blue nevus.
 ARCH. DERM. 94 : 64, 1966.
- 252 - **LACOUR (J), ESCHWEGE (E), SANCHO (H), DESANTI (G), PRADE (M) WEILL (S), FLAMANT (R), BOYER (HP)**
 Pronostic des mélanomes malins cutanés. Etude de 312 cas.
 MEM. ACAD. CHIR. 92 : 291, 1966.
- 253 - **LACOUR (J)**
 Prognosis and end results of treatment of cutaneous malignant melanoma at the Gustave Roussy Institute.
 In : Structure and control of the melanocyte.
 Springer Verlag ed. Berlin, p. 344-350 , 1966.
- 254 - **LAIDLAW (G), MURRAY (M.R.)**
 Melanoma studies. III. A theory of pigmented moles. Their relation to the evolution of hair follicles.
 AMER. J. PATH. 9 : 827, 1933.
- 255 - **LANE (N), LATTES (R), MAIM (J)**
 Clinicopathological correlations in a serie of 117 malignant melanomas of the skin of Adults.
 CANCER 11 : 1025, 1958.

- 256 - **LANE—BROWN (MM), MELIA (DF)**
 "Celticity" and cutaneous malignant melanoma in Massachusetts.
 Intern. CANCER CONF. SYDNEY 1972 (à paraître).
- 257 - **LANGERHANS (P)**
 Ueber die Nerven des Menschlichen Haut.
 VIRCH. ARCH. 44 : 325, 1868.
- 258 - **LAUGIER (P), ELLENA (J)**
 Les mélanomes malins. Rapport introductif des Journées Nationales de Dermato-
 syphiligraphie sur les Mélanomes malins. Besançon 3-5 juin 1966.
 BULL. SOC. FRANC. DERM. SYPH. 73 : 551, 1966.
- 259 - **LAWTON (RL)**
 The nationale for Prophylactic Perfusion for Melanomas of the Extremities.
 INTERN. CANCER CONF. — SYDNEY 1972 (à paraître).
- 260 - **LEE (JAH)**
 Fatal melanoma of the lower limbs and other sites : an epidemiologic study.
 J. NAT. CANCER INST. 44 : 257, 1970.
- 261 - **LEE (JAH), CARTER (AP)**
 Secular trends in Mortality from Malignant Melanoma.
 J. NAT. CANCER INST. 45 : 91, 1970.
- 262 - **LEE (JAH), MERRILL (JM)**
 Sunlight and the aetiology of Malignant Melanoma : a synthesis.
 MED. J. AUSTR. 2 : 846, 1970.
- 263 - **LEE (JAH), YONGCHAIYUDHA (S)**
 Incidence of and Mortality from Malignant Melanoma by anatomical site.
 J. NAT. CANCER INST. 47 : 253, 1971.
- 264 - **LEE (JAH)**
 Sunlight and the Etiology of Malignant Melanoma.
 MELANOMA and SKIN CANCER (Proc. of the Intern. Cancer Conf. SYDNEY —
 WH. Mac CARTHY ed.)
 p. 83-94 SYDNEY 1972.
- 265 - **LEHMAN (JA), CROSS (FS), RICHEY (WG)**
 Clinical study of forty-nine patients with Malignant Melanoma.
 CANCER 19 : 611, 1966.
- 266 - **LEHR (HB), ROYSTER (HP), ENTERLINE (HT), ASKOVITZ (SI)**
 The surgical Management of Patients with Melanoma.
 PLAST. RECONSTR. SURG. 40 : 475, 1967.

- 267 - **LEONE (P), CLARK (WH)**
The fine structure of cells of the melanocytic nevus.
LAB INVEST. 24 : 438.
- 268 - **LERMAN (RI), MURRAY (D), O'HARA (JM), BOOHER (RJ), FOOTE (FW),**
Malignant melanoma in childhood.
CANCER 25 : 436, 1970.
- 269 - **LERNER (AB), FITZPATRICK (TB)**
Biochemistry of Melanin Formation.
PHYSIOL. REV. 30 : 91, 1950.
- 270 - **LERNER (AB), CASE (JD)**
Pigment cellregulatory factors.
J. INVEST. DERM. 32 : 211, 1951.
- 271 - **LERNER (AB), FITZPATRICK (TB)**
The control of Melanogenesis in Human Pigment cells
In : (Gordon M. ed.) Pigment cell growth. Proceeding of the third conference on the
Biology of Normal and Atypical Pigment cell Growth.
p. 319-333 New York : Academic Press, Inc. 1953.
- 272 - **LERNER (AB)**
Melanin Pigmentation.
AMER. J. MED. 19 : 902, 1955.
- 273 - **LEVENE (A)**
Distribution of Skin Tumours on the Sole of the foot.
BRIT. MED. J. 1 : 1519, 1958.
- 274 - **LEVENE (A)**
Retrograde changes in abnormal melanocytic proliferation in the Skin.
REV INST. PASTEUR Lyon 4 : 443, 1971.
- 275 - **LEVENE (A)**
The comparative pathology of skin tumours of Horse, Dog and Cat compared with
Man, with special reference to tumours of melanocytic origin.
In : Melanoma and Skin Cancer (Proc. of the Intern. Cancer Conf. SYDNEY WH.
Mac CARTHY ed.) p. 143-161 – SYDNEY 1972.
- 276 - **LEVER (WR)**
Histopathology of the skin.
Ed. JB LIPPINCOTT – Philadelphia – Toronto 1967.
- 277 - **LEVER (WF)**
Pathology of common skin tumors.
J. SURG ONCOL. 3 : 235, 1971.

- 278 - **LEWIS (MG)**
Possible immunological host factors in human malignant Melanoma in Uganda.
LANCET 2 : 921, 1967.
- 279 - **LEWIS (MG)**
Malignant melanoma of the sole of the foot in Uganda.
The role of pigmentation
BRIT. J. CANCER 21 : 483, 1967.
- 280 - **LEWIS (MG), KIRYABWIRE (JWM)**
Malignant melanoma in Uganda, aspects of behaviour and natural history.
CANCER 21 : 876, 1968
- 281 - **LEWIS (MG), KIRYABWIRE (JWM)**
Differential diagnosis of malignant melanoma of feet in Uganda.
BRIT. J. SURG. 55 : 207, 1968.
- 282 - **LEWIS (MG), JOHNSON (K)**
The incidence and distribution of pigmented naevi in Uganda African.
BRIT. J. DERM. 80 : 362, 1968.
- 283 - **LEWIS (MG), IKONOPISOV (RL), NAIRN (RC), PHILLIPS (TM), HAMILTON—FAIRLEY (G), BODENHAM (DC), ALEXANDER (P)**
Tumour specific antibodies in human malignant melanoma and their relationship to the extent of the disease.
BRIT. MED. J. 3 : 547, 1969.
- 284 - **LEWIS (MG)**
Immunology of malignant melanoma.
REV. INST. PASTEUR — Lyon 3 : 177, 1970.
- 285 - **LEWIS (MG), PHILLIPS (TM), COOK (KB), BLAKE (J)**
Possible explanation for loss of detectable antibody in patients with disseminated malignant melanoma.
NATURE 232 : 52, 1971.
- 286 - **LEWIS (MG)**
The relationship between serum antibody and dissemination of Malignant Melanoma
REV. INST. PASTEUR — Lyon 4 : 309,
1971.
- 287 - **LEWIS (MG)**
Immunological studies in patients with malignant melanoma — The role of the circulating antibody.
In : Melanoma and Skin Cancer (Proc. of the Intern. Cancer Conf. SYDNEY — WH Mac CARTHY ed.)
p. 233-256 — SYDNEY 1972.

- 288 - **LINTERMANS (J), MAILLARD (GF),**
Essai d'explication thermochimique de l'hyperthermie des Mélanomes Malins.
ARCH. DERM. FORSCH. **240** : 237, 1971.
- 289 - **LITTLE (JH)**
Partial regression in primary cutaneous malignant Melanoma
PATHOLOGY **3** : 62, 1971.
- 290 - **LITTLE (JH)**
Histology and Prognosis in cutaneous Malignant Melanoma.
In : Melanoma and skin cancer (Proc. of the Intern. Cancer Conf. SYDNEY
WH. Mac CARTHY ed.)
p. 107-119 SYDNEY 1972.
- 291 - **LLOYD (OC)**
Regression of Malignant Melanoma as a manifestation of cellular immunity
response.
PROC. ROY. SOC. MED. **62** : 543. 1969.
- 292 - **LONGHINS (S), DIMITRESKO (AL), TRIFU (P)**
Value of cytodiagnosis in malignant melanoma.
INF. MED. ROUMAINE **12** : 49, 1968.
- 293 - **LORETAN (RM), DELACRETAZ (J)**
Le pronostic du mélanome malin infantile.
ANN. DERM. SYPH. **94** : 465, 1967.
- 294 - **LUND (HZ), STOBBE (GD)**
The natural history of the pigmented nevus. Factors of age and anatomic location
AMER. J. PATH. **25** : 1117, 1949.
- 295 - **LUND (HZ), KRAUS (JH)**
Melanotic tumor of the skin.
ATLAS OF TUMOR PATHOLOGY Sect. 1, Fasc 3, 134 p., 1962.
Armed Forces Institute Pathology — Washington.
- 296 - **LYNCH (HT), KRUSH (AJ)**
Heredity and malignant melanoma : implication for early cancer detection.
CANAD. MED. A.J. **99** : 17, 1968.
- 297 - **MABILLE (JP)**
A propos de la régression spontanée des mélanomes malins.
THESE MED. PARIS (169 p. dactyl.) 1961.
- 298 - **MAC DONALD (EJ)**
Status of Epidemiology of Melanoma.
INTERN. CANCER CONF. — SYDNEY 1972 (à paraître).

- 299 - **MAC GOVERN (VJ), CALDWELL (RA), DUNCAN (CA) et al.**
Report of Australian committee of Pathologists. Moles and Malignant melanoma : terminology and classification.
MED. J. AUST. 1 : 123, 1967.
- 300 - **MAC GOVERN (VJ), LANE BROWN (MM)**
The nature of melanoma.
AMERICAN LECTURE SERIES, Ch C. Thomas Springfield (142 p.).
III 1969.
- 301 - **MAC GOVERN (VJ).**
The classification of melanoma and its relationship with Prognosis.
PATHOLOGY 2 : 85, 1970.
- 302 - **MAC GOVERN (VJ)**
Melanoma : growth Patterns, multiplicity and Regression.
In : Melanoma and Skin Cancer (Proc. of the Intern. Cancer Conf. SYDNEY
WH Mac CARTHY ed.) p. 95-106 — SYDNEY 1972.
- 303 - **MACKIE (R), COCHRAN (AJ).**
Preoperative diagnosis of Malignant Melanoma by cutaneous microscopy in vivo
INTERN. CANCER CONF. — SYDNEY 1972 (à paraître).
- 304 - **MAC LEOD (R), DAVIS (NC), HERRON (JJ), CALDWELL (RA), LITTLE (JH),
QUINN (JH).**
A retrospective survey of 498 patients with malignant melanoma.
SURG. GYNEC. OBST. 126 : 99, 1968.
- 305 - **MAC LEOD (GR), BEARDMORE (GL), LITTLE (JH), QUINN (RL), DAVIS (NC).**
Results of treatment of 361 patients with malignant melanoma in Queensland.
MED. J. AUST. 1 : 1211, 1971.
- 306 - **MAC LEOD (GR).**
Factors influencing prognosis in Malignant Melanoma.
In : Melanoma and Skin Cancer (Proc. of the Intern. Cancer Conf. SYDNEY —
WH. Mac CARTHY P. 367-373 — SYDNEY 1972.
- 307 - **MAC NEER (R), DAS GUPTA (T).**
Prognosis in malignant melanoma.
SURG. 56 : 512, 1964.
- 308 - **MAC NEER (G).**
Malignant Melanoma.
SURG. GYN. OBST. 120 : 343, 1965.
- 309 - **MAC SWAIN (B), RIDDEL (DH), RICHIE (RE), CROCKER (EF).**
Malignant melanoma : report of 203 patients.
ANN. SURG. 159 : 967, 1964.

- 310 - **MAGNUS (L), SCHERER (E)**
Endolymphatic therapy in the Treatment of Malignant Melanoma.
Experimental studies in Models and Rabbits. First clinical experiences.
INTERN. CANCER CONF. — SYDNEY 1972 (à paraître).
- 311 - **MAILLARD (GF)**
La régression spontanée des mélanomes malins.
MED. ET HYG. 840 : 1080, 1968.
- 312 - **MAILLARD (GF), HESSLER (CH)**
La thermographie du mélanome malin.
DERMATOLOGICA 139 : 353, 1969.
- 313 - **MAILLARD (GF), HESSLER (C)**
Apport de la thermographie dans le diagnostic et le traitement du Mélanome malin
BULL. SOC. FRANC. DERM. SYPH. 77 : 466, 1970.
- 314 - **MAILLARD (GF)**
Etude statistique de 623 mélanomes malins cutanés.
ANN. DERM. SYPH. 98 : (1) 5, 1971.
- 315 - **MARCHI (F), MINCIONE (G), BRUSCAGLI (G)**
Istopatologica e prognosi dei tumori melanomi maligni della cute.
ARCH. DE VECCHI 52 : 405, 1968.
- 316 - **MARQUANT (JP)**
A propos des Mélanomes malins et de quelques formes évolutives inhabituelles de ces tumeurs.
THESE NANCY (141 p. dactyl) 1970.
- 317 - **MASSON (P)**
Les naevi pigmentaires, tumeurs nerveuses.
ANN. ANA-PATH. 3 : 417, 1926.
ANN. ANA-PATH. 13 : 657, 1926.
- 318 - **MASSON (P)**
Pigment cells in man,
in : Biology of Melanomas : N.Y. ACAD. SCI. 4 : 15, 1948.
- 319 - **MASSON (P)**
My conception of cellular nevi.
CANCER 4 : 9 1951.
- 320 - **MASSON (P)**
Les tumeurs humaines.
2ème édition (1 volume - 1214 p.) Maloine ed. PARIS 1956.

- 321 - **MATHE (G)**
Immunotherapy of malignant disease.
BRIT. MED. J. 4 : 7, 1969.
- 322 - **MAUL (GG)**
Possible antigenic properties of premelanosomes.
Intern. Cancer Conf. SYDNEY (à paraître).
- 323 - **MEDAWAR (PB)**
Sheets of pure epidermal epithelium from human skin.
NATURE 148 ; 783, 1941.
- 324 - **MEHNERT (JH), HEARD (JL)**
Staging of malignant melanomas by depth of invasion.
A proposed index to prognosis.
AMER. J. SURG. 110, 168, 1965.
- 325 - **MERKOW (LP)**
A cellular and malignant blue nevus :
a light and electron microscopic study.
CANCER 24 : (5) 888-896, 1969.
- 326 - **MEVORAH (B), DELACRETAZ (J)**
Données nouvelles dans l'appréciation du pronostic des Mélanomes Malins cutanés.
MED. ET HYG. 29 : 1479, 1971.
- 327 - **MEYER (J)**
Formes évolutives des mélanomes malins.
BULL. SOC. FRANC. DERM. SYPH. 73 : 702, 1966.
- 328 - **MIHM (MC), CLARK (WH), FROM (L)**
The clinical diagnosis. Classification and Histogenetic concepts of the early stages of cutaneous malignant melanoma.
NEW ENGL. J. MED. 284, 1078, 1971.
- 329 - **MIHM (MC), FITZPATRICK (TB), BROWN (ML), RAKER (JW)**
A colour Atlas of primary cutaneous melanoma as an aid to clinical diagnosis.
INTERN. CANCER CONF. SYDNEY 1972 (à paraître).
- 330 - **MIKOL (C)**
Acquisitions récentes sur les mélanomes malins.
PRESSE MED. 75 : 1056, 1967.
- 331 - **MILTON (GW)**
The site and time of recurrence of malignant melanoma.
MED. J. AUST. 1 : 283, 1966.

- 343 - **MISHIMA (Y)**
Enzymic differencitation of Melanin phagocytosis and synthesis.
ACTA. DERM. VENER. 46 : 307, 1966.
- 344 - **MISHIMA (Y)**
Cellular and subcellular differentiation of melanin phagocytis and synthesis
by lysosomal and melanosomal activity.
J. INVEST. DERM. 46 : 70, 1966.
- 345 - **MISHIMA (Y)**
Macromolecular differentiation of melanocytic and nevocytic malignant melanoma
CONGRESSUS INTERN. DERMATOLOGIAE XIIIème MUNICH p. 961-968,
1967.
- 346 - **MISHIMA (Y)**
Lysosomes in melanin phagocytosis and synthesis.
NATURE 216 : 67, 1967.
- 347 - **MISHIMA (Y)**
Melanocytic et naevocytic malignant melanomas.
Cellular and sub-cellula differentiation.
CANCER 20 : 632, 1967.
- 348 - **MISHIMA (Y), ADAMS (J.F.)**
Non premelanosomal and premelanosomal tyrosinase activity in Greene's amelanotic
and melanotic malignant melanoma.
CANCER 23 : 952, 1969.
- 349 - **MISHIMA (Y)**
Electron microscopy of microfocal necrosis in malignant melanoma.
CANCER 24 : 185, 1969.
- 350 - **MISHIMA (Y), MATSUNAKA (M)**
Macromolecular Pathology of Pagetoid Melanoma.
INTERN. CANCER CONF. SYDNEY 1972 (à paraître).
- 351 - **MORFIT (HM), COHEN (BI), RATZER (ER)**
End results in Melanoma.
CANCER 22 : 945, 1968.
- 352 - **MORGAN (LR), KREMENTZ (ET)**
The clinical correlation of melanin metabolites and Arysulphatase in
Malignant Melanoma.
REV. INST. PASTEUR Lyon 4 : 427, 1971.

- 353 - MOORE (GE), GERNER (RE)
Malignant Melanoma.
SURG. GYNEC. OBST. 132 : 427, 1971.
- 354 - MORTON (DL), MALMGREN (RA), HOLMES (EC), KETCHAM (AS)
Demonstration of antibodies against human malignant melanoma by immuno-
fluorescence.
SURG. 64 : 233, 1968.
- 355 - MORTON (DL), EILBER (RF), MALMGREN (RA), WOOD (EC)
Immunological factors which influence response to immunotherapy in malignant
melanoma.
SURG. 68 : 158, 1970.
- 356 - MORTON (DL)
Immunological studies with Human Neoplasms.
J. RETICULOENDOTHEL. SOC. 10 : 137, 1971.
- 357 - MOULIN (G)
Les tumeurs noires de la peau.
C. MED. LYON. 41 : 1325, 1965.
- 358 - MOULIN (G)
La mélanose de Dubreuilh.
C. MED. LYON. 44 : 3259, 1968.
- 359 - MOULIN (G)
Les naevus pigmentaires.
C. MED. LYON. 46 : 2333, 1970.
- 360 - MOULIN (G)
Les naevocarcinomes.
C. MED. LYON. 46 : 2539, 1970.
- 361 - MOULY (R), DUFOURMENTEL (C), GLICENSTEIN (J)
Mélanome malin et grossesse.
BULL. SOC. FRANC. DERM. SYPH. 73 : 661, 1966.
- 362 - MOULY (R), DUFOURMENTEL (C), GLICENSTEIN (J)
Les naevo-carcinomes de l'enfant.
CONGRESSUS INTERN. DERMATOLOGIAE. XIIIème Munich,
p. 954-955, 1967.
- 363 - MOYER (H)
Genetic effects on melanosome fine structure and ontogeny in normal and
malignant cells.
ANN. N. Y. ACAD. SCI. 100 : 584, 1963.

- 364 - MUNA (NM), MARCUS (S), SMART (C)
Detection by immunofluorescence of antibodies specific for human Malignant Melanoma cells.
CANCER 23 : 88, 1969.
- 365 - MUNDTH (ED), GURALNICK (EA), RAKER (JW)
Malignant melanoma. A clinical study of 427 cases.
ANN. SURG. 161 : 15, 1965.
- 366 - NADLER (SH), MOORE (GE)
Immunotherapy of Malignant Melanoma.
GERIATRICS 23 : 150, 1968.
- 367 - NAGEL (GA)
Immunité cellulaire du mélanome.
REV. INST. PASTEUR Lyon 3 : (3) 207, 1970.
- 368 - NAGEL (GA), PIESSENS (WF), STILMANT (MM), LEJEUNE (F)
Evidence for tumour-specific immunity in human malignant melanoma.
EUROP. J. CANCER 7 : 41, 1971.
- 369 - NAIRN (RC)
Mechanisms, Detection and Significance of immunity to Skin Cancer.
In : Melanoma and Skin Cancer (Proc. of the Intern. Cancer Conf. SYDNEY – WH Mac CARTHY)
p. 257-271 SYDNEY 1972.
- 370 - NAKAI (T), SHUBIK (P), PHIL (D)
Electron microscopic radio-autographie :
The melanosomes as a site melanogenesis neoplastic melanocyte.
J. INVEST. DERM. 43 : 267, 1964.
- 371 - NATHANSON (L), HALL (TC), FARBER (S)
Biological aspects of human malignant melanoma
CANCER 20, 650 – 1967.
- 372 - NATHANSON (L), CLARK (DA), SCHWARTZ (R)
Cellular Immunity in Malignant Melanoma.
INTERN. CANCER CONF. – SYDNEY 1972 (à paraître).
- 373 - NICOLLE (FV), MATHEWS (WH), PALMER (JD)
Malignant melanoma of the skin a valuable prognostic guide in the choice of cases for prophylactic lymph node dissection.
CANAD. J. SURG. 3, 233, 1960.
- 374 - NICHOLLS (EM)
The Aetiology of Freckles, Birthmarks and Moles.
INTERN. CANCER CONF. – SYDNEY 1972, (à paraître).

- 375 - **NOEDL (F)**
Zur Histologie der Mikrometastasen des malignen melanoms.
ARCH. KLIN. EXP. DERM. 238 : 61, 1970.
- 376 - **NOSKO (LI)**
What elements influence the of malignant melanoma ? (a catamnestic study of the fate of 127 patients with melanomas).
Z. HAUT. GESCH. KR. 43 : 193, 1968.
- 377 - **OCHSNER (A), HARPOLE (DH)**
Malignant melanoma. Its prognosis as influenced by therapy.
ANN. SURG. 155 : 629, 1962.
- 378 - **OETTGEN (HF), AOKI (T), OLD (LJ), BOYSE (EA), DE HARVEN (E), MILLS (GM)**
Suspension culture of a pigment producing cell line derived from a human malignant melanoma.
J. NAT. CANCER INST. 41 : (4) 827, 1968.
- 379 - **OIKAWA (A)**
Metabolisme of Tyrosine and its control in cultured Melanoma cells.
INTERN. CANCER CONF. — SYDNEY 1972 (à paraître).
- 380 - **OKUN (MR)**
The histogenesis of melanocytes.
J. INVEST. DERM. 44 : 285, 1965.
- 381 - **OLSEN (G)**
The malignant melanoma of the Skin. New theories based on a Study of 500 cases
ACTA CHIR. SCAND. (suppl.) 365 : (222 p.) 1966.
- 382 - **OLSEN (G)**
Surgical treatment of the primary Melanoma. Some views on the size and Depth of the excision.
In : Melanoma and Skin Cancer Conf. (Proc. of the Intern. Cancer Conf. WH. Mac CARTHY Ed.).
p. 389-398 — SYDNEY 1972.
- 383 - **O'NEILL (PA), ROMSDAHL (MM)**
Histocompatibility Antigens of Human Malignant Melanoma cells grown in vitro.
INTERN. CANCER CONF. — SYDNEY 1972 (à paraître).
- 384 - **PARACHE (RM), CHARCOT (C)**
Regression locale spontanée d'un mélanomes métastatique et mortel.
PRESSE MED. 77 : 2059, 1969.

- 385 - **PAYAN (HM), GILBERT (EF), JACOBS (WH)**
Lymphocytic reaction around primary and metastatic melanomas
STH. MED. J. 63 : 1350, 1970.
- 386 - **PETERSEN (NC), BODENHAM (DC), LLOYD (OC)**
Malignant Melanomas of the Skin.
BRIT. J. PLAST. SURG. 15 : 49, 1962.
- 387 - **PETERSON (RF), HAZARD (JB), DYKES (ER), ANDERSON (R)**
Superficial malignant melanoma.
SURG. GYN. OBST. 119 : 37, 1964.
- 388 - **PHILLIPS (TM), LEWIS (MG)**
A system of immunofluorescence in the study of tumour cells
REV. EUROP. ET CLIN. BIOL. 15 : 1016, 1970.
- 389 - **PHILLIPS (TM)**
Immunofluorescent techniques in the study of malignant melanoma.
REV. INST. PASTEUR – Lyon 4 : 331, 1971.
- 390 - **PIESSONS (WF)**
Evidence for cancer immunity.
CANCER 26 : 1212, 1970.
- 391 - **PILLERON (JP), ALAMOVITCH (CH)**
A propos de 436 cas de mélanomes malins.
MEM. ACAD. CHIR. 92 : 436, 1966.
- 392 - **PINKUS (H)**
Mitotic division of human dendritic melanoblasts.
J. INVEST. DERM. 13 : 309, 1949.
- 393 - **PINKUS (H), STARICCO (RJ), KROPP (PJ), FAN (J)**
The symbiosis of Melanocytes and Human Epidermis under Normal and Abnormal conditions .
In (Gordon M. ed.) Pigment cell Biology. Proceeding of the Fourth Conference on the biology of Normal and Atypical cell growth. P. 127-138 (N.Y.-LONDON. Acad. Press Inc.) 1959.
- 394 - **PINKUS (H), MISHIMA (Y)**
Benign and precancerous nonnevoid melanocytic tumors.
ANN. N.Y. Acad. SCI 100 : 256, 1963.
- 395 - **POIRIER (J), NUNEZ-DISPOT (CH)**
Le mélanocyte : I. Structure et ultrastructure.
PRESSE MED. 76 (24), 1179, 1968.
II. Histogénèse.
PRESSE MED. 76 : 1525, 1968.

- 396 - **POLK (HC), LINN (BS)**
Selective Regional Lymphadenectomy for Melanoma : The Prospective use of predictive criteria.
INTERN. CANCER CONF. — SYDNEY (à paraître).
- 397 - **PRASAD (KN), JANUAR (MP)**
Poly-mélanomes of the melanocyte and their substructures.
NATURE 217, 1067, 1968.
- 398 - **PUCHKOV (GF)**
Problèmes de transformation maligne des naevi pigmentaires.
KLIN. MED. SSSR 46, 23, 1968.
- 399 - **QUEVEDO (WC), SZABO (G), VIRKS (J)**
Influence of age and U.V. on the populations of DOPA positive melanocytes in human skin.
J. INVEST. DERM. 52 : 287, 1971.
- 400 - **RAICHEV (R)**
The Biology of the Malignant Melanocyte.
In : Structure and control of the Melanocyte.
p. 219-227, SPRINGER VERLAG 1966.
- 401 - **RAICHEV (R)**
Morphological and Biological parallels in Malignant Melanoma.
INTERN. CANCER CONF. — SYDNEY 1972 (à paraître).
- 402 - **RAKOV (AI)**
Dependance of clinical course of Malignant Skin Melanoma on its Histogenesis.
REV. INST. PASTEUR — Lyon 4 : 441, 1971.
- 403 - **RAWLES (ME)**
Origin of Pigment cells from neural crest in Mouse Embryo.
PHYSIOL. ZOOL 20 : 248, 1947.
- 404 - **RAWLES (ME)**
Origin of melanophores and their role in development of color patterns in vertebrates.
PHYSIOL. REV. 28 : 383, 1948.
- 405 - **RIEHL (G)**
Zur Kenntniss des Pigmentes im Menschlichen Haar.
J. DERM. WIEN. 11 : 33, 1884.
- 406 - **RILEY (V), SPACKMAN (D)**
Free plasma amino-acids associated with melanoma.
INTERN. CANCER CONF. — SYDNEY 1972 (à paraître).

- 407 - **ROCHLIN (DB), WAGNER (DE), ROCHLIN (S)**
The Therapy of Malignant Melanoma as treated by regional Perfusion.
In : Melanoma and Skin Cancer (Proc. of the Intern. Cancer Conf. SYDNEY
WH. Mac CARTHY ed.)
p. 443-451 – SYDNEY 1972.
- 408 - **ROCKWELL (G), LAWRENCE (GH)**
Malignant melanoma. Review of 66 cases and survey of the literature.
AMER. J. SURG. 113 : 351, 1967.
- 409 - **ROUQUES (L)**
Les naevi pigmentaires.
PRESSE MED. 77 : 832, 1969.
- 410 - **ROUSSELET (G)**
Mélanome et traumatisme
THESE MED. Paris (51 p.) 1969.
- 411 - **RUBENFELD (S), KAPLAN (G), KASSOUNY (D)**
Studies on extramammary Paget's diseases.
INTERN. CANCER CONF. – SYDNEY 1972 (à paraître).
- 412 - **RYAN (RF), KREMENTZ (ET), CARTER (RD)**
Treatment of Malignant Melanoma : a review of the Tulane Experience.
In : Melanoma and Skin Cancer (Proc. of Intern. Cancer Conf. SYDNEY – WH
Mac CARTHY ed.).
p. 461-172 SYDNEY 1972.
- 413 - **SAFI (N), REBOUL (J), AZALOUX (A), MORETTI (JL), VILAYLECK (S),
BLANQUET (P)**
Un nouveau traceur radio-actif pour les mélanomes malins.
BORDEAUX MED. 12 : 2881, 1870.
- 414 - **SAFI (N), DENECHAUD (M), BLANQUET (P)**
La recherche des maladies résiduelles par les molécules marquées.
REV. INST. PASTEUR – Lyon 4 : 459, 1971.
- 415 - **ST ARNEAULT (G), NAGEL (G), KIRKPATRICK (D), KIRKPATRICK (R),
HOLLAND (JF)**
Melanoma in twins, cutaneous malignant melanoma in identical twins from a set
of triplets.
CANCER 25 : 672, 1970.
- 416 - **SAOUT (J)**
Du diagnostic histo-pathologique de quelques tumeurs noires cutanées.
J. SCI. MED. – Lille 87 : 531, 1969.

- 417 - **SCHNYDER (UW), ANTON LAMPRECHT (I), TILGEN (W)**
La mélanose pré-cancéreuse du Dubreuilh. Etude histologique et ultrastructurale.
BULL. SOC. FRANC. DERM. SYPH. 78 : 156, 1971.
- 418 - **SEIJI (M), SHIMAO (K), BIRBECK (MSC)**
Subcellular localisation of melanin biosynthesis.
ANN. N. Y. ACAD. SCI. 100 : 497, 1963.
- 419 - **SEIJI (M), FITZPATRICK (TB), SIMPSON (RT), BIRBECK (MSC)**
Chemical composition and terminology of specialized organelles (melanosomes and melanin granules) in mammalian melanocytes.
NATURE 197 : 1082-1084, 1963.
- 420 - **SEIJI (M)**
On the melanization process of melanosomes.
INTERN. CANCER. CONF. — SYDNEY 1972 (à paraître).
- 421 - **SERRE (A), CHAIMIN (C), ROMIEU (CC)**
Etude de certains facteurs non spécifiques de l'immunité au cours des processus néoplasiques.
REV. FRANC. ET. CLIN. BIOL. 14 : 1025, 1969.
- 422 - **SHAFFER (B)**
The melanocytic (pigmented) nevus.
J. CHRONIC. DIS. 6 : 109, 1957.
- 423 - **SHAPIRO (L), BODIAN (EL)**
Malignant melanoma in the form of pedunculated papules.
ARCH. DERMAT. 99 : 49, 1969.
- 424 - **SHUKIA (RC)**
Morphological classification of the basal melanocytes of the human skin.
EXPERIENTIA 23 : 259, 1967.
- 425 - **SILBERBERG (L), KOPF (AW), GUMPORT (SL)**
Diffuse melanosis in malignant melanoma. Report of a case and of studies by light and electron microscopy.
ARCH. DERM. 97 : 671, 1968.
- 426 - **SIMIC (S), PITNIK (M), NIKOLIC (S)**
Clinical aspects of malignant melanoma of the skin.
In : STRUCTURE and CONTROL OF THE MELANOCYTES — Springer Verlag p. 332-333 - 1966.
- 427 - **SIMONART (JM)**
Statistical considerations concerning the treatment of melanocarcinoma.
ARCH. BELGES DERM. 23 : 309, 1967.

- 428 - **SIMONART (JM)**
370 mélanomes malins. Statistiques et pronostic.
CONGRES. INTERNATIONALIS DERMATOLOGIA. XIIIème — Munich
p. 982-983, 1967.
- 429 - **SIMONS (JN)**
Malignant melanoma of the head and neck
AMER. J. SURG. 116 : 494, 1968.
- 430 - **SKOV JENSEN (T), HASTRUP (J), LAMBRETHSEN (E)**
Malignant melanoma in children.
CANCER 19 : 620, 1966.
- 431 - **SMITH (JL), STEHLIN (JS)**
Spontaneous regression of primary malignant melanomas with regional metastases.
CANCER 18 : 1399, 1965.
- 432 - **SMITH (FE), HENLY (WS), KNOX (JM), LANE (M)**
Familial melanoma.
ARCH. INTERN. MED. 117 : 820, 1966.
- 433 - **SMITH (RS), RANDALL (P)**
Melanoma during pregnancy.
OBST. & GINEC. 34 : 835, 1969.
- 434 - **SPITALIER (JM), AMALRIC (R)**
Les mélanomes malins cutanés.
(Ed. A. Richard TOULON) Librairie Maupert - Marseille 1969.
- 435 - **SPITALIER (JM), AMALRIC (R), Ayme (Y), LIEUTAUD (R)**
Eléments nouveaux dans la clinique des mélanomes malins cutanés.
BULL. CANCER 57 : 403, 1970.
- 436 - **STARICCO (RJ), PINKUS (H)**
Quantitative and qualitative data on the Pigment cells of Adult Human Epidermis.
J. INVEST. DERM. 28 : 33, 1957.
- 437 - **STARR (KW)**
Case report : Induced Regression of Recurrent Melanoma Malignum.
INTERN. CANCER CONF. — SYDNEY 1972 (à paraître).
- 438 - **STEHLIN (JS), HILLS (WJ), RUFINO (C)**
Disseminated melanoma — Biologic Behavior and Treatment.
ARCH. SURG. 94 : 495, 1967.

- 439 - **STEHLIN (JS)**
Malignant melanoma.
SURG. 64 : 1149, 1968.
- 440 - **STEIN (JA)**
Splenomegaly in Melanoma.
INTERN. CANCER CONF. — SYDNEY 1972 (à paraître).
- 441 - **STEWART (THM)**
The presence of delayed hypersensitivity in patients towards cellular extracts of their malignant tumour. A correlation between histologic picture of lymphocyte infiltration of the tumour stroma, the presence of such a reaction, and a discussion of the significance of this phenomena.
CANCER 23 : 1380, 1969.
- 442 - **STORCK (H)**
Zur Therapie der Melanomalignome. Studie und Hand von 141 Nachkontrollierten determinierten Melanomen des Stadiums I.
SCHW. MED. WSCHR. 98 : 1552, 1968.
- 443 - **SUMMER (WC)**
Spontaneous regression of melanoma.
CANCER 6 : 1040, 1953.
- 444 - **SUMMER (WC), FORAKER (AG)**
Spontaneous regression of human melanoma, clinical and experimental study.
CANCER. RES. 13 : 79, 1960.
- 445 - **SWAN (GA)**
Current Knowledge of Melanin Structure.
INTERN. CANCER CONF. — SYDNEY 1972 (à paraître).
- 446 - **SYMES (MO), RIDDEL (AG), IMMELMAN (EJ), TERBLANCHE (J)**
Immunologically competent cells in the treatment of Malignant disease.
LANCET I : 1054, 1968.
- 447 - **SZABO (G)**
Quantitative histological investigations on Melanocyte system of the Human epidermis.
PIGMENT CELL. BIOL. N.Y. Acad. Press. p. 98-125, 1959.
- 448 - **SZALAY (E)**
On the problem of Malignant degeneration of pigmented nevi.
ACTA MORPH. ACAD. SCI. (Hung) 12 : 149, 1963.
- 449 - **THATHACHARI (YT)**
Structure of Melanins.
INTERN. CANCER CONF. — SYDNEY 1972 (à paraître).

- 450 - **THIERS (H), MOULIN (G), CUFFIA (Ch)**
Résumé des conceptions actuelles sur le mélanogénèse.
BULL. SOC. FR. DERM. SYPH. 73 : 559, 1966.
- 451 - **THIERS (H), FAYOLLE (H), GENTILHOMME (O), DIVRY (P)**
Réactions ganglionnaires cytologiques d'incitation antigéniques chez le cobaye injecté avec un broyat de mélanome malin.
REV. INST. PASTEUR — Lyon 3 : 219, 1970.
- 452 - **THIERS (H), LAHNECHE (B), VEROT (R), FAYOLLE (J), DIVRY (P)**
Fixation du SOUFRE 35 dans les tissus mélaniques humains.
REV. INST. PASTEUR — Lyon 3 : 227, 1970.
- 453 - **THOMINE (E)**
Examen anatomo-pathologique de la pièce d'exérèse d'une tumeur noire de la peau chez l'adulte.
THESE Paris (104 p.) 1967.
- 454 - **THOMPSON (PG)**
The relationship of Lymphocytic infiltration — Prognosis in primary malignant melanoma of skin.
INTERN. CANCER CONF. — SYDNEY 1972 (à paraître).
- 455 - **TODA (K), PATHAK (MA), PARRISH (), FITZPATRICK (T), QUEVEDO (WC)**
Altération of distribution in human epidermis of different races after exposure to Ultra-violet light.
NATURE 236 : 143, 1972.
- 456 - **TODA (K), PATHAK (MA), FITZPATRICK (TB), QUEVEDO (WC), MORIKAWA (J)**
Skin colour, its ultrastructure and its determining mechanism.
INTERN. CANCER CONF. — SYDNEY (à paraître).
- 457 - **TODD (DW), FARROW (GM), et coll.**
Spontaneous regression of primary malignant melanoma with regional metastasis
INTERN. J. CANCER 3 : 672, 1966.
- 458 - **TOMKINS (VN)**
Cutaneous melanoma : Ulceration as a prognostic sign.
CANCER 6 : 1215, 1953.
- 459 - **TOSHIMA (S), MOORE (GE), SANDBERG (AA)**
Ultrastructure of human melanoma in cell culture.
Electron microscopic studies.
CANCER 21 : 202, 1968.

- 460 - **TOURAINÉ (R), CIVATTE (J)**
Atlas des tumeurs cutanées.
REV. PRAT. XVIII : 5109, 1968.
- 461 - **TOURAINÉ (R), AITKEN (G), LAURET (P), NOURY (JY)**
La dermatologie de 1967 à 1969.
REV. PRAT. XIX : 4297, 1969.
- 462 - **TRAPEZNIKOV (NN), NIVINSKAYA (M)**
The combined treatment of Melanoma : preoperative Radiotherapy and Surgery.
In : Melanoma and skin cancer. (Proc. of the Intern. Cancer Conf. WH Mac CARTHY ed.)
p. 399-406 — SYDNEY 1972.
- 463 - **TRAPL (J), PALECEK (L), EBEL (J), KUCERA (M)**
Origin and development of skin melanoblastoma on the basis of 300 cases.
ACTA DERM. VENER. 44 : 5, 377, 1964.
- 464 - **TRAPL (J), PALECEK (L), EBEL (J), KUCERA (M)**
Tentative new classification of melanoma of the skin.
ACTA DERM. VENER. 46 : 443, 1966.
- 465 - **TRUAX (H), BARNETT (RM), et coll.**
Effects of inaccurate pathological diagnosis on survival statistics for melanoma.
CANCER 19 : 1543.
1966.
- 466 - **U.I.C.C.**
T.N.M. (Classification des Tumeurs malignes)
UICC Genève (E. BRAILLIARD Ed.) 1969.
- 467 - **UNNA (PG)**
Naevi und Naevocarcinom.
BERL. KLIN. W. 30 : 14, 1893.
- 468 - **UNNA (PG)**
Zur epithelialen abkunft der Naevuszellen.
VIRCH. ARCH. PATH. ANAT. 143 : 224, 1896.
- 469 - **VAN WOERT (MH)**
Some Properties of the outer Melanosomal Membrane.
INTERN. CANCER CONF. — SYDNEY 1972 (à paraître).
- 470 - **VENKEI (T), BAKOS (L)**
Early diagnosis of melanoblastoma by thermodifference test.
ACTA INT. C. cancerum 20 : 823, 1964.

- 471 - **VERONESI (U), TURRI (M), CASCINELLI (N)**
Prognostic Factors in Malignant Melanoma.
SPRINGER VERLAG p. 319-324, 1966.
- 472 - **VERONESI (U), CASCINELLI (N), PREDA (F)**
Prognosis of Malignant Melanoma according to regional metastases.
AMER. J. ROENTGEN. 111 : 301, 1971.
- 473 - **VERONESI (U), CASCINELLI (N), BALZARINI (GP), PREDA (F)**
Treatment of regional node metastases.
In : Melanoma and Skin Cancer (Proc. of the Intern. Cancer Conf. SYDNEY ed).
p. 417-423 – SYDNEY 1972.
- 474 - **VESSELINOVITCH (SD)**
Experimental model for induction of malignant melanomas.
INTERN. CANCER CONF. – SYDNEY 1972 (à paraître).
- 475 - **VIRCHOW (R)**
Die pathologischen Pigmente.
VIRCH. ARCH. PATH. ANAT. 1 : 379, 1847.
- 476 - **VIZA (D), PHILLIPS (T)**
Extraction and solubilization of cell surface antigens from malignant melanoma
REV. INST. PASTEUR – Lyon 4 : 339,
1971.
- 477 - **VOGLER (WR), PERDUE (GD), WILKINS (SA)**
A clinical evaluation of malignant melanoma.
SURG. GYNEC. OBST. 106 : 586, 1958.
- 478 - **DE VRIES (JE), VAN'T HOOG (AG), RUMKE (P)**
Specific cellular immune responses in patients with malignant melanoma.
REV. INST. PASTEUR – Lyon 4 : 369, 1971.
- 479 - **WALLACE (DC), EXTON (LA), MC LEOD (GR)**
The genetic factor in malignant melanoma.
CANCER 27 : 1262, 1971.
- 580 - **WALLACE (DC), EXTON (LA)**
Genetic Predisposition to Development of Malignant Melanoma.
(Proceeding of the International Cancer Conf. SYDNEY 1972 – WH Mac CARTHY
ed.) Melanoma and skin cancer p. 65-81, 1972.
- 481 - **WATSON (EC)**
The management of Recurrent Melanoma.
INTERN. CANCER CONF. – SYDNEY 1972 (à paraître).

- 482 - WAYTE (DM), HELWIG (EB)
Halo nevi.
CANCER 22 : 69 - 1968.
- 483 - WAYTE (DM), HELWIG (EB)
Melanotic freckle of Hutchinson.
CANCER 21 : 893, 1968.
- 484 - WEIDENREICH (F)
Ueber Bau und Verhornung der Menschlichen Oberhaut.
ARCH. MIKROSK. ANT. 56 : 169, 1900.
- 485 - WELLINGS (SR), SIEGLE (BV)
Electron microscopy of human malignant melanoma.
J. NAT. CANCER INST. 24 : 437, 1960.
- 486 - WHITE (LP), LINDEN (G) et coll.
The effect of pregnancy on survival in human melanoma.
J.A.M.A. 177 : 235, 1961.
- 487 - WHITEHEAD (RH), LITTLE (JH)
Tissue culture studies of malignant melanoma.
INTERN. CANCER CONF. — SYDNEY 1972 (à paraître).
- 488 - WILKINSON (TS), PALETTA (FX)
Malignant Melanoma : actual conceptions.
AMER. SURG. 35 : 301, 1969.
- 489 - WILLIAMS (WJ), DAVIES (K), JONES (WM), ROBERTS (MM)
Malignant melanoma of the skin : prognostic value of histology in 89 cases.
BRIT. J. CANCER 22 : 452, 1968.
- 490 - WILLIS (I)
Sunlight and the skin.
J.A.M.A. 217 : 1088, 1971.
- 491 - WINKELMAN (RK)
The differential Diagnosis of Melanoma.
In : Melanoma and Skin Cancer (Proc. of the Intern. Cancer Conf. SYDNEY —
Mac CARTHY ed.)
p. 175-184 — SYDNEY 1972.
- 492 - WOLFF (K)
Zur Enzymaktivität in den Langerhansschen Zellen.
ARCH. KLIN. EXP. DERM. 218 : 446, 1964.

- 493 - **WORINGER (R)**
Zone fonctionnelle et interactions naevomalpighiennes dans les tumeurs mélaniques.
ANN. DERM. SYPH. 86 : 361, 1959.
- 494 - **ZEIGLER (JL), LEWIS (MG), LUYOMBYA (JMS), KIRYABWIRE (JWM)**
Immunological studies in patients with malignant melanoma in Uganda.
BRIT. J. CANCER 23 : 729, 1969.
- 495 - **ZELICKSON (AS), HARTMANN (JF)**
An electron microscopic study of human epidermis.
J. INVEST. DERM. 36 : 65, 1961.
- 496 - **ZELICKSON (AS), HARTMANN (JF)**
The fine structure of the melanocyte and melanin granuls.
J. INVEST. DERM. 36 : 23, 1961.
- 497 - **ZELICKSON (AS)**
The fine structure of the human melanotic and amelanotic malignant melanoma.
J. INVEST. DERM. 30 : 605, 1962.
- 498 - **ZELICKSON (AS), HIRSCH (HM), HARTMANN (JF)**
Melanogenesis : an autoradiographic study at the ultrastructural level.
J. INVEST. DERM. 43 : 327, 1964.
- 499 - **ZELICKSON (AS)**
The Langerhans cell.
J. INVEST. DERM. 44 : 201, 1965.
- 500 - **ZELICKSON (AS), HIRSCH (HM), HARTMANN (JF)**
Localisation of melanin synthesis.
J. INVEST. DERM. 45 : 458, 1965.
- 501 - **ZIMMERMANN (AA), CORNBLEET (Th)**
The development of Epidermal Pigmentation in Negro Fetus.
J. INVEST. DERM. 11 : 383, 1948.
- 502 - **ZIMMERMANN (AA), BECKER (SW)**
Melanoblasts and Melanocytes in Fetal Negro Skin.
Illinois Monographs in Medical Sciences 6 : 1, 1959.
- 503 - **ZINA (G), SARTORIS (S), LEIGHEB (G)**
Problèmes diagnostiques et pronostiques du mélanome malin.
MINERVA MED. 58 : 849, 1967.

